



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I538699 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：100148036

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl. : A61K9/22 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/22 美國

61/426,306

(71)申請人：普渡製藥有限合夥事業 (美國) PURDUE PHARMA L.P. (US)

美國

(72)發明人：黃海涌 HUANG, HAIYONG HUGH (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2009/0081290A1

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：121 項 圖式數：7 共 127 頁

(54)名稱

抗破壞性包封的控釋劑量型

ENCASED TAMPER RESISTANT CONTROLLED RELEASE DOSAGE FORMS

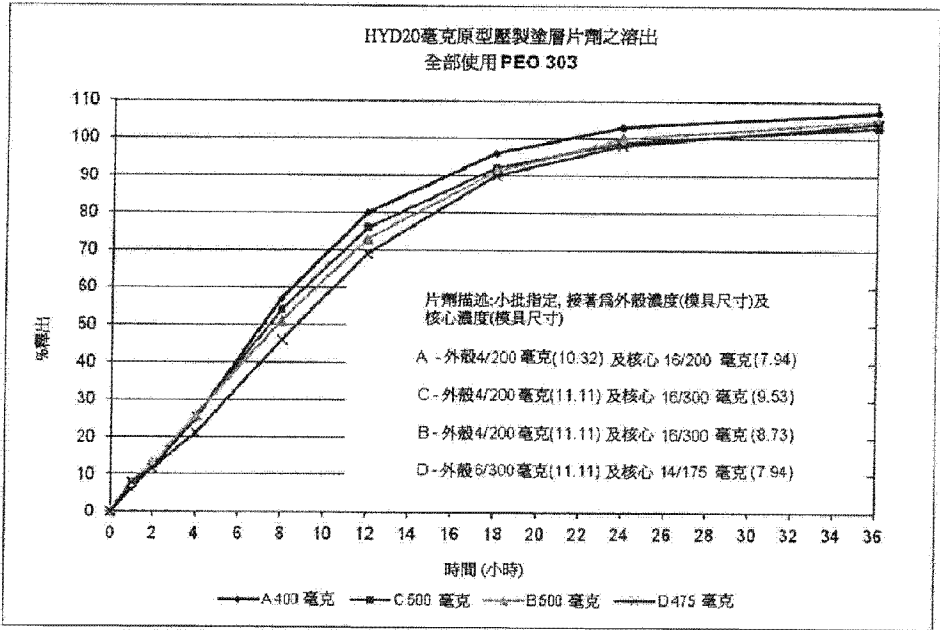
(57)摘要

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥；外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥；其中在 USP 裝置 1(籃法)中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液(SGF)中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地從該劑量型釋出 20%以內的類鴉片鎮痛藥。

In certain embodiments, the present invention is directed to a solid controlled release dosage form comprising: a core comprising a first portion of an opioid analgesic dispersed in a first matrix material; and a shell encasing the core and comprising a second portion of the opioid analgesic dispersed in a second matrix material; wherein the amount of opioid analgesic released from the dosage form is proportional within 20% to elapsed time from 8 to 24 hours, as measured by an in-vitro dissolution in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37 C.

指定代表圖：

第1圖



發明專利說明書

公告本

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100148036

※申請日：100 年 12 月 22 日

※IPC 分類：

A61K9/22 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

抗破壞性包封的控釋劑量型

Encased tamper resistant controlled release dosage forms

二、中文發明摘要：

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥；外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥；其中在 USP 裝置 1 (籃法) 中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地從該劑量型釋出 20% 以內的類鴉片鎮痛藥。

三、英文發明摘要：

In certain embodiments, the present invention is directed to a solid controlled release dosage form comprising: a core comprising a first portion of an opioid analgesic dispersed in a first matrix material; and a shell encasing the core and comprising a second portion of the opioid analgesic dispersed in a second matrix material; wherein the amount of opioid analgesic released from the dosage form is proportional within 20% to elapsed time from 8 to 24 hours, as measured by an in-vitro dissolution in a USP Apparatus 1 (basket) at 100 rpm in 900 ml simulated gastric fluid without enzymes (SGF) at 37 C.

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於抗破壞性多層藥物劑量型，較佳地，該多層藥物劑量型大體上以零級釋出之方式提供其中所包含之活性成分。

【先前技術】

醫藥產品有時有濫用之問題。例如，與口服之相同劑量相比較，當將特定劑量之類鴉片激動劑經由腸胃道外投服時可能更有效。有些配方可以被破壞以將其中包含之類鴉片激動劑提供非法使用。吸毒者有時將控釋之類鴉片激動劑配方粉碎或以溶劑（如乙醇）萃取以提供其中所包含之用於在口服或經由腸胃道外投服時立即釋出的類鴉片激動劑。

在接觸乙醇時可釋放一部分類鴉片之控釋類鴉片激動劑劑量型方面，若患者忽視使用說明且將酒精與該劑量型伴隨使用，則該劑量型亦可使患者較所欲者更迅速地接受該劑量。

美國專利申請公開案 2009/0081290 號中揭露抗破壞性劑量型，於某些體系中其係針對包含延長釋出基質配方之片劑或多微粒形式的固體、口服、延長釋出藥物劑量型。該片劑或個別之多微粒可在不破裂下至少被壓平，其特徵為該片劑或個別之多微粒在壓平後之厚度不超過壓平前之片劑或個別之多微粒厚度的約 60%，且其中在 USP 裝

置 1 (籃法) 中測量時，壓平後之片劑或壓平後之多微粒所提供之活體外溶出速度使溶出 0.5 小時後釋出之活性成分量百分比與對應之未壓平的參考片劑或參考多微粒的活體外溶出速度相比較時偏離不超過約 20 % 點，該溶離試驗係在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中進行。

本技藝中對抗破壞性藥學口服劑量型之需求持續存在，其中該劑量型所提供之活性劑於釋出變化形廓較佳為實質上零級。

此文中列舉之所有參考資料及刊物的全部內容納為此處所有目的之參考。

【發明內容】

[發明之目的及摘要]

本發明之某些體系的目的係提供包含活性劑 (例如類鴉片鎮痛藥) 之抗破壞性固態控釋劑量型。

本發明之某些體系的目的係提供包含活性劑 (例如類鴉片鎮痛藥) 之抗破碎固態控釋劑量型。

本發明之某些體系的目的係提供包含類鴉片鎮痛藥之固態控釋劑量型，相較於其他劑量型，其較少遭腸胃道外濫用。

本發明之某些體系的目的係提供包含類鴉片鎮痛藥之固態控釋劑量型，相較於其他劑量型，其較少遭鼻內濫用。

本發明之某些體系的目的係提供包含類鴉片鎮痛藥之固態控釋劑量型，相較於其他劑量型，其較少遭口服濫用。

本發明之某些體系的進一步目的係提供包含類鴉片鎮痛藥之固態控釋劑量型，相較於其他劑量型，其變異較少。

本發明之某些體系的進一步目的係提供以包含類鴉片鎮痛藥之固態控釋劑量型來治療人類患者之疼痛，同時降低濫用該劑量型之可能性的方法。

本發明之某些體系的進一步目的係經由投予需要之患者如本文所揭露之固態控釋劑量型來治療疾病或病況（如疼痛）。

本發明之某些體系的進一步目的係提供製造如本文所揭露之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的口服劑量型之方法。

本發明之某些體系的進一步目的係提供藥物（如類鴉片鎮痛藥）於製造用於治療疾病狀態（如疼痛）之劑量型的用途。

上述的這些及其他目的係藉由本發明完成，本發明之某些體系係針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24

小時之間與經過的時間成比例地釋出在 20% 以內之活性劑。

於某些其他體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在下列期間中至少一者與經過的時間成比例地釋出 30% 以內之活性劑：（i）從 4 至 24 小時，（ii）從 8 至 24 小時，（iii）從 12 至 24 小時，（iv）從 18 至 24 小時，（v）從 4 至 8 小時，（vi）從 4 至 12 小時，（vii）從 4 至 18 小時，（viii）從 8 至 12 小時，（ix）從 8 至 18 小時，或（x）從 12 至 18 小時。在替換之體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在所有下列期間與經過的時間成比例地釋出 30% 以內之活性劑：（i）從 8 至 24 小時，（ii）從 8 至 12 小時，及（iii）從 8 至 18 小時。

於某些其他體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在下列期間中至少一者與經過的時間成比例地釋出 25% 以內之活性劑：（i）從 4 至 24 小時，（ii）從 8 至 24 小時，（iii）從 12 至 24 小時，（iv）從 18 至 24 小時，（v）從 4 至 8 小時，（vi）從 4 至 12 小時，（vii）從 4 至 18 小時，（viii）從 8 至 12 小時，（ix）從 8 至 18 小時，或（x）從

12 至 18 小時。在替換之體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在所有下列期間與經過的時間成比例地釋出 25% 以內之活性劑：（i）從 8 至 24 小時，（ii）從 8 至 12 小時，及（iii）從 8 至 18 小時。

於某些其他體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在下列期間中至少一者與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑：（i）從 4 至 24 小時，（ii）從 8 至 24 小時，（iii）從 12 至 24 小時，（iv）從 18 至 24 小時，（v）從 4 至 8 小時，（vi）從 4 至 12 小時，（vii）從 4 至 18 小時，（viii）從 8 至 12 小時，（ix）從 8 至 18 小時，或（x）從 12 至 18 小時。在替換之體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在所有下列期間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑：（i）從 8 至 24 小時，（ii）從 8 至 12 小時，及（iii）從 8 至 18 小時。

於某些其他體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在下列期間中至少一者與經過的時間成比例地釋出 10% 以內之活性劑

：（i）從 4 至 24 小時，（ii）從 8 至 24 小時，（iii）從 12 至 24 小時，（iv）從 18 至 24 小時，（v）從 4 至 8 小時，（vi）從 4 至 12 小時，（vii）從 4 至 18 小時，（viii）從 8 至 12 小時，（ix）從 8 至 18 小時，或（x）從 12 至 18 小時。在替換之體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在有下列期間與經過的時間成比例地釋出 10% 以內之活性劑：（i）從 8 至 24 小時，（ii）從 8 至 12 小時，及（iii）從 8 至 18 小時。

於某些其他體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在下列期間中至少一者與經過的時間成比例地釋出 5% 以內之活性劑：

（i）從 4 至 24 小時，（ii）從 8 至 24 小時，（iii）從 12 至 24 小時，（iv）從 18 至 24 小時，（v）從 4 至 8 小時，（vi）從 4 至 12 小時，（vii）從 4 至 18 小時，（viii）從 8 至 12 小時，（ix）從 8 至 18 小時，或（x）從 12 至 18 小時。在替換之體系中，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在有下列期間與經過的時間成比例地釋出 5% 以內之活性劑：（i）從 8 至 24 小時，（ii）從 8 至 12 小時，及（iii）從 8 至 18 小時。

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在包含聚環氧乙烷之第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；外殼，其包封該核心且包含分散在包含聚環氧乙烷之第二基質材料中之第二部分活性劑。於替換之體系中，僅該第一基質材料包含聚環氧乙烷或僅該第二基質材料包含聚環氧乙烷。

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：壓製之核心，其包含分散在包含聚環氧乙烷之第一基質材料中的第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及壓製之塗層，其包封該核心且包含分散在包含聚環氧乙烷之第二基質材料中的第二部分活性劑。

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 40% 至約 90%；且在 18 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量超過約 70%。

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量

型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量少於約 20%；在 4 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 30% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 50% 至約 90%；且在 18 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量超過約 80%。

於某些體系中，本發明針對包含下列之固態控釋劑量型：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及外殼，其包封該核心且包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量少於約 15%；在 4 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 8% 至約 20%；在 8 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 20% 至約 50%；在 12 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 40% 至約 70%；在 18 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量超過約 70%；且在 24 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量超過約 90%。於某些體系中，本發明針對一種固態控

釋劑量型，其包含：治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽，以及控釋賦形劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內的類鴉片鎮痛藥；且該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%；且在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮（hydrocodone）或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出之氫可酮（hydrocodone）或其鹽之量相比時偏離不超過約 20% 點。

於某些體系中，本發明針對一種固態控釋劑量型，其包含：治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽，以及控釋賦形劑；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量係少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 40% 至約 90%；在 18 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量超過約 70%；且該劑量型

可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%；且在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出之氫可酮或其鹽之量相比時偏離不超過約 20% 點。

於某些體系中，本發明針對一種固態控釋劑量型，其包含分散在控釋賦形劑中之治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽；其中該劑量型之內部 60% 含有至少 80% 之氫可酮或其鹽；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內的氫可酮（hydrocodone）或其鹽。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含：製備包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）；及以包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑的外殼包封該核心；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內的活性劑。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型

之方法，其包含：製備包含分散在包含聚環氧乙烷之第一基質材料中的第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的核心；及以包含分散在包含聚環氧乙烷之第二基質材料中的第二部分活性劑的外殼包封該核心。於替換之體系中係製備對應之劑量型，從而使該對應之劑量型中僅該第一基質材料包含聚環氧乙烷或僅該第二基質材料包含聚環氧乙烷。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含：製備包含分散在包含聚環氧乙烷之第一基質材料中的第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的壓製之核心；及以包含分散在包含聚環氧乙烷之第二基質材料中的第二部分活性劑的壓製之外殼包封該核心。於替換之體系中係製備對應之劑量型，從而使該對應之劑量型中僅該第一基質材料包含聚環氧乙烷或僅該第二基質材料包含聚環氧乙烷。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含：製備包含分散在第一基質材料中之第一部分活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的核心；及以包含分散在第二基質材料中之第二部分活性劑的外殼包封該核心；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之活

性劑的量為約 40% 至約 90%；在 18 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量超過約 70%。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含：將治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽與控釋賦形劑合併；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量為約 40% 至約 90%；在 18 小時內從該劑量型釋出之氫可酮或其鹽的量超過約 70%；且該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%；且在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出之氫可酮或其鹽之量相比時偏離不超過約 20% 點。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含：將治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽與控釋賦形劑合併；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，

於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內的氫可酮或其鹽；且該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%；且在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出之氫可酮或其鹽之量相比偏離不超過約 20% 點。

於某些體系中，本發明針對一種製備固態控釋劑量型之方法，其包含將治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽分散在控釋賦形劑中；其中該劑量型之內部 60% 含有至少 80% 之氫可酮或其鹽；其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地從該劑量型釋出 20% 以內的氫可酮（hydrocodone）或其鹽。

於某些體系中，本發明針對一種治療患者或個體中之疼痛的方法，其包含投服如此處所揭露之包含類鴉片鎮痛藥的固態控釋劑量型。

於較佳之體系中，本發明針對一種在投予患者或個體後顯現出實質上零級之釋出率的本發明劑量型。

“零級釋出率”一詞係指活性劑從劑量型釋出之速率與劑量型中剩餘之活性劑濃度無關，從而使該釋出之速率

在一段時間內相當固定。顯現出零級釋出速率之劑量型在代表活性劑釋出百分比對時間之圖形中將呈現相當直的線。在本發明之某些體系中，實質上零級之釋出被定義為在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時或 4 至 12 小時之間與經過的時間成比例地從劑量型釋出 20% 以內之活性劑。例如，在體外 8 小時從劑量型釋出之量為 20% 及在 24 小時從劑量型釋出之量為 60%（ ± 12 ）時，將字面上符合在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑的定義。此可由後項之經過時間（24 小時）與後項之釋出率（60%）為前項之經過時間（8 小時）與前項之釋出率（20%）的相同倍數（3）證明。為了符合在 8 至 24 小時之間（或任何其他期間）與經過的時間成比例地釋出 20% 以內的定義，只需要考慮數值之端點，雖然該定義並不排除在端點之內的其他時間點可能同樣地成比例。

在本發明之其地體系中，實質零級釋出之定義為一種劑量型，當在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量係少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型釋出之活性劑的量為約 40% 至約 90%；及在 18 小時內從

該劑量型釋出之活性劑的量超過約 70%。

本發明之目的中，“聚環氧乙烷”一詞係定義為當依本技藝之習知方法測量時，分子量為至少 25,000 之聚環氧乙烷（PEO）組成物，較佳地，分子量為至少 1,000,000。分子量較低之組成物通常被稱為聚乙二醇。

本發明之目的中，“高分子量聚環氧乙烷（PEO）”一詞係定義為根據流變測量大約具有至少 1,000,000 之分子量。

本發明之目的中，“低分子量聚環氧乙烷（PEO）”一詞係定義為根據流變測量大約具有少於 1,000,000 之分子量。

本發明之目的中，“直接壓製”一詞的定義係指一種過程，其中該劑量型係藉由包含下列步驟之過程製造：將成分摻合並壓製該摻合物以形成劑量型，例如使用擴散摻合及／或對流混合過程（例如：Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum）。

在根據本發明之壓平劑量型的背景下，“壓平”一詞及相關術語意指當該劑量型之形狀不是球形時受到來自大體上與該劑量型之最小直徑（即，厚度）同向之施力，且當該劑量型之形狀為球形時受到來自任何方向之施力。

在本發明之某些體系的目的中，“抗粉碎”一詞係定義為至少可依本文之描述以台式壓機（bench press）壓

平而不破裂的劑量型。

在本發明之目的方面，“類鴉片鎮痛藥”一詞係指一或多種選自下列群組之化合物：基礎類鴉片激動劑、混合之類鴉片激動劑-拮抗劑、部分類鴉片激動劑、其藥學上可接受之鹽、複合物、立體異構體、醚、酯、水合物和溶劑化物，以及彼等之混合物。

此處所使用之“模擬胃液”或“SGF”一詞係指用於溶離試驗中以模擬胃中條件（例如 0.1N HCl 之溶液）的水溶液。

在，如“在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之活性劑量與從未壓平之劑量型所釋出之活性劑量相比偏離不超過 20% 點”之背景下，“百分點”一詞係指壓平前之釋出%與壓平後之釋出%的差異不超過 20（即，20 或更少）。例如，從壓平之劑量型釋出的 60% 與從壓平後之劑量型釋出的 40% 之間相差不超過約 20% 點。

“百分比”一詞或“%”（無關於“百分比（或%）點”）均為普通的百分比含義。例如，48% 釋出係在 60% 釋出之 20% 內，然而 40% 在字面上將不是在 60% 釋出之 20% 內。

“患者”一詞係指已出現暗示需要治療之特定症狀的臨床表現之個體（較佳為人類）、經防止或預防性治療之個體、或已被診斷具有欲治療之病況的個體。

“個體”一詞包括“患者”一詞之定義且包括“健康個體”一詞之定義（即，在所有方面或特定條件方面

完全正常之個人（例如人類））。

本文中所使用之“立體異構物”一詞為僅其原子在空間之方向不同的個別分子之所有異構體的總稱。其包括鏡像體及具有超過一個手性中心但非彼此之鏡像的化合物異構體（非對映立體異構體）。

“手性中心”係指連接有四個不同基團的碳原子。

“鏡像體”或“鏡像體的”一詞係指與其鏡像未重疊，因此為光學活性之分子，其中該鏡像體以一個方向旋轉偏振光平面，而其鏡像則以相反方向旋轉偏振光平面。

“外消旋”一詞係指鏡像體之混合物。

“解析”一詞係指分離、或提濃、或耗盡分子之兩種鏡像體型式其中之一。

本發明之目的中，“氫可酮（hydrocodone）”之定義包括氫可酮游離鹼及其藥學上可接受之鹽、複合物、立體異構物、醚、酯、水合物和溶劑化物，以及彼等之混合物。

“USP 槳（Paddle）或籃（Basket）法”一詞為如美國藥典 XII（1990）中所描述之槳或籃法。

在本發明之目的中，“pH 值依賴性”之定義為具有根據環境 pH 值而改變之特性（例如，溶解）。

在本發明之目的中，“pH 值獨立性”之定義為具有大體上不受 pH 值影響的特性（例如，溶解）。

在本發明之目的中，“生物可利用度”一詞之定義為從該單位劑量型吸收藥物（例如氫可酮）的相關程度。生

物可利用度亦被稱為為 AUC（即，血漿濃度/時間曲線下面積）。

“控釋”、“延長釋出”或“持續釋出”等詞可以互換，且在本發明之目的中係定義為在至少約 12 個小時或更長的期間內，或至少 24 小時或更長的期間內以能將藥物（例如氫可酮）之血液（如血漿）濃度維持在治療範圍內，但低於毒性的速率釋出。較佳地，控釋劑量型可以提供每日一次或每日兩次之給藥。

“ C_{max} ”一詞表示在給藥期間取得之最大血漿濃度。

此處所使用之“ C_{24} ”一詞為給藥後 24 小時藥物之血漿濃度。

“ T_{max} ”一詞表示達到最大血漿濃度（ C_{max} ）之時間。

本發明之目的中，“ C_{24}/C_{max} 比”一詞之定義為給藥後 24 小時之藥物血漿濃度對給藥期間內所達到之最高藥物血漿濃度的比值。

“ T_{lag} ”一詞表示在第一個可測量之血漿濃度前不久的時間點。

“ $T_{1/2}$ ”一詞表示終端階段之血漿半衰期。此為終端階段之任何濃度減少一半所需要的時間。在類鴉片（諸如氫可酮）濃度方面，“最低有效鎮痛濃度”或“MEAC”一詞是很難量化的。然而，通常存在著血漿氫可酮之最低有效鎮痛濃度，低於此濃度則無鎮痛效果。雖然，例如血漿氫可酮水準與鎮痛之間為間接關係，較高且延長之血漿

水準一般都與優異之疼痛緩解有關。尖峰血漿氫可酮濃度之時點與尖峰藥物作用的時點之間有時間延遲（或滯後）。一般而言，此點適用於以類鴉片鎮痛藥治療疼痛。

在本發明之目的中，除非進一步具體指出，“患者”或“個體”一詞意指該討論（或請求專利範圍）係針對個別患者或個體之藥代動力學參數。

在本發明之目的中，“患者群”、或“個體群”或“健康個體群”一詞係指該討論（或請求專利範圍）係針對至少兩個患者、個體或健康個體；至少六個患者、個體或健康個體；或至少十二個患者、個體或健康個體之平均藥代動力學參數。

在本發明之目的中，此處所揭露之控釋配方宜與劑量成比例。在與劑量成比例之配方中，藥代動力學參數（如 AUC 及 C_{max} ）和／或體外釋出從一個劑量強度呈線性增加到另一個劑量強度。因此，特定劑量之藥代動力學及體外參數可以從相同配方之不同劑量的參數推斷出。

“第一次投服”一詞係指在療法開始時投予個別個體、患者、或健康個體、或個體群、患者群、或健康個體群之本發明的單一劑量。

“穩定狀態”一詞意指到達系統之藥物量與離開系統之藥物量大約相同。因此，在“穩定狀態”時，患者的身體排除藥物的速率與藥物透過吸收進入血流而被患者系統利用的速率大約相同。

[發明之詳細說明]

本發明針對控釋醫藥組成物，於某些體系中其在劑量型之內部區域的藥物濃度較外部區域為高。較佳地，該內部及外部區域係配置成內部核心（例如，壓製之片劑）和包圍核心的外殼（例如：壓製塗層）。該活性劑可僅包含在核心，或包含在核心和外殼二者中。於較佳之體系中，從該劑量型釋出活性劑之速率大體上為零級，與替代治療劑相比較（例如，立即釋出劑量型），其提供計量確定性並降低血漿波動。

較佳地，本發明之劑量型為抗破壞性，因為它們很難壓碎或研磨（例如：根據此處所描述之壓平標準）。此特徵使得它們特別適合用於控釋型類鴉片鎮痛藥產品，該種類鴉片鎮痛藥產品具有欲在一段時間內從各劑量單位釋之大劑量類鴉片鎮痛藥。吸毒者通常會採用控釋產品並壓碎、剪切、研磨、咀嚼、溶解、加熱、萃取或破壞該產品，以使該劑量型之大部分或全部內含物變成可經由注射、吸入和／或口服立即被吸收。

本發明劑量型之外殼較佳為難以與該核心物理分隔。此在核心中之活性劑的量較外殼中之量增加的體系中特別有用，因為吸毒者在取得核心中之較大藥物荷載上有困難。

於某些體系中，本發明針對固態控釋劑量型，該劑量型包含：核心，其包含分散在第一基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥；及外殼，其包封該核心且包含分散在第二

基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥。

該劑量型之核心可，例如經由直接壓製、擠出或製模來形成。較佳地，該內部核心提供控釋賦形劑且為壓製之片劑的形式。

該劑量型之外殼可，例如經由壓製塗層、製模、將一或多層噴塗在核心上、將一或多層浸漬在核心上或這些方式之組合來形成。較佳地，該外殼包含控釋賦形劑且為壓製塗層。

於較佳之體系中，此處所描述之劑量型的核心對外殼的重量比為約 1:0.5 至約 1:5；約 1:0.5 至約 1:2；約 1:0.6 至約 1:1.5；或約 1:0.8 至約 1:1.2。

於較佳之體系中，該核心和外殼為視覺上不可區分的（例如，藉由顏色區分）且各組分之間沒有明確的劃分。藉由阻礙接近核心（於某些體系中其將含有大量活性劑）之努力，此有助於該劑量型之抗破壞性。可利用以評估外殼及核心之顏色的測量值為 CIE L*A * B *值。較佳地，該核心及外殼之 CIE L*A * B *值係在彼此之 10% 內。另一種評估顏色之測量值係使用 RYB 或 RGB 色輪，其中該核心和外殼較宜對應於相同色相或相鄰色相。

於某些體系中，該第一基質材料包含 PEO。於其他體系中，該第二基質材料包含 PEO。再於其他體系中，該第一基質材料包含 PEO 且該第二基質材料包含 PEO。較佳地，此兩種組分中包含聚環氧乙烷。於這類體系中，該第一基質材料中之 PEO 的分子量與第二基質材料中之 PEO

的平均分子量相同或不同。於某些體系中，包含在此兩種組分中之 PEO 的分子量係在彼此之 20% 以內、在 10% 以內，或在 5% 以內。

於本發明之較佳體系中，當聚環氧乙烷存在於第一和第二基質材料中時，第一基質材料（核心）中所使用之聚環氧乙烷的分子量低於第二基質材料（外殼）中所使用之聚環氧乙烷的分子量。例如，於較佳之體系中，第一基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 300,000 至約 10,000,000，而第二基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 1,000,000 至約 10,000,000。於其他較佳體系中，第一基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 300,000 至約 3,000,000，而第二基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 4,000,000 至約 10,000,000。於其他較佳體系中，第一基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 500,000 至約 1,000,000，而第二基質材料中之聚環氧乙烷的分子量為約 6,000,000 至約 8,000,000。

於某些體系中，第一部分（核心）中之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）與第二部分（外殼）中之活性劑相同。於其他體系中，第一部分中之活性劑與第二部分中之活性劑不同。

於某些體系中，核心中之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的比例對外殼中之活性劑的比例為約 1:1 至約 10:1；約 2:1 至約 8:1；約 2:1 至約 5:1 或約 4:1。

於某些體系中，第一基質材料中之第一部分活性劑（

如類鴉片鎮痛藥)對聚環氧乙烷的重量比為約 1:0.25 至約 1:30; 約 1:0.5 至約 1:100; 約 1:0.5 至約 1:20; 約 1:1 至約 1:10; 約 1:15 至約 1:20; 約 1:1.5 至約 1:4; 約 1:18 或約 1:2。

於替代之體系中,第二基質材料中之第二部分活性劑(如類鴉片鎮痛藥)對聚環氧乙烷的重量比為約 1:1 至約 1:200; 約 1:1 至約 1:125; 約 1:2 至約 1:100; 約 1:5 至約 1:50; 約 1:12 至約 1:25; 約 1:98 或約 1:15。

於某些體系中,在 USP 裝置 1(籃法)中,在 37°C、100 rpm 下,於 900 毫升不含酶之模擬胃液(SGF)中藉由活體外溶離試驗測量時,該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑(如類鴉片鎮痛藥)。

於某些體系中,在 USP 裝置 1(籃法)中,在 37°C、100 rpm 下,於 900 毫升不含酶之模擬胃液(SGF)中藉由活體外溶離試驗測量時,該劑量型在 8 至 18 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑(如類鴉片鎮痛藥)。

於某些體系中,在 USP 裝置 1(籃法)中,在 37°C、100 rpm 下,於 900 毫升不含酶之模擬胃液(SGF)中藉由活體外溶離試驗測量時,該劑量型在 8 至 12 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑(如類鴉片鎮痛藥)。

於某些體系中,在 USP 裝置 1(籃法)中,在 37°C

、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 12 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 12 至 18 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 4 至 20 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 4 至 15 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 4 至 10 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 20 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 10 至 15 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內、或 10% 以內、或 5% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內釋出之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的量少於約 25%；在 4 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 10% 至約 30%；在 8 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 20% 至約 60%；在 12 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 40% 至約 90%；在 18 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量大於約 70%。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內釋出之活性劑（如類鴉片鎮痛藥）的量少於約 15%；在 4 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 10% 至約 20%；在 8 小時

內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 30% 至約 45% ；
在 12 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 50% 至
約 70% ；在 18 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量大
於約 90% 。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C
、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中
藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內釋出之活性劑（
如類鴉片鎮痛藥）的量少於約 10% ；在 4 小時內從該劑
量型中釋出之活性劑的量為約 20% 至約 30% ；在 8 小時
內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 45% 至約 60% ；
在 12 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量為約 70% 至
約 90% ；在 18 小時內從該劑量型中釋出之活性劑的量大
於約 95% 。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C
、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中
藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之
間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑（如類
鴉片鎮痛藥），且顯現至少下列一者：（i）在 2 小時內
釋出之類鴉片鎮痛藥的量少於約 20%，（ii）在 4 小時內
釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 10% 至約 30%，（iii）在
8 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 30% 至約 60%，
（iv）在 12 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 50% 至
約 90%，或（v）在 18 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量
大於約 80% 。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥），且顯現至少下列一者：（i）在 2 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量少於約 15%，（ii）在 4 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 10% 至約 20%，（iii）在 8 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 30% 至約 45%，（iv）在 12 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 50% 至約 70%，或（v）在 18 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量大於約 90%。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥），且顯現至少下列一者：（i）在 2 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量少於約 10%，（ii）在 4 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 20% 至約 30%，（iii）在 8 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 45% 至約 60%，（iv）在 12 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 70% 至約 90%，或（v）在 18 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量大於約 95%。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中

藉由活體外溶離試驗測量時，該劑量型在 8 至 24 小時之間與經過的時間成比例地釋出 20% 以內之活性劑（如類鴉片鎮痛藥），且顯現至少下列一者：（i）在 2 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量少於約 15%，（ii）在 4 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 8% 至約 20%，（iii）在 8 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 20% 至約 50%，（iv）在 12 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 40% 至約 70%，（v）在 18 小時內釋出之類鴉片鎮痛藥的量大於約 70%，或（vi）在 24 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量大於約 90%。

劑量型

於某些體系中，可能藉由將控釋物質、活性劑及可選擇之其它賦形劑乾式摻合，再將該混合物粒化直到取得適當之顆粒來製造核心。此過程可經由乾式或濕式造粒法進行。通常當進行濕式造粒法時係將濕顆粒在流化床乾燥機中乾燥，篩選並研磨至適當的大小。通常係將潤滑劑與顆粒混合以取得最終之核心配方。

可能被選擇包含在根據本發明之配方中的合適控釋物質的非限制名單包括親水性及疏水性物質，諸如緩釋聚合物、膠、丙烯酸樹脂、蛋白源性物質、蠟、蟲膠，及油類，諸如氫化蓖麻油及氫化植物油。更具體地說，該控釋材料可為，如烷基纖維素，諸如乙基纖維素、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物和共聚物，以及纖維素醚類，諸如羥烷基纖

維素（例如，羥丙基甲基纖維素）和羧烷基纖維素。蠟類，包括，例如天然及合成蠟、脂肪酸、脂肪醇及彼等之混合物（例如，蜂蠟、巴西棕櫚蠟、硬脂酸及硬脂醇）。某些體系在核心基質中使用二或多種前述控釋物質之混合物。然而，任何可控制活性劑釋出之藥學上可接受的疏水或親水性控釋物質均可用於本發明中。

該核心亦可能含有合適量之其他賦形劑，例如潤滑劑、結合劑、製粒輔助劑、稀釋劑、著色劑、調味劑（例如苦味劑）及助滑劑，所有這些均為藥學技藝中所習知者。

可用於配製該核心之藥學上可接受之稀釋劑和賦形劑的特殊實例描述於 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) 中（其納入本文之參考）。

於較佳之體系中，本發明之劑量型基質中納入聚環氧乙烷（例如高和／或低分子量 PEO）。

當在 25℃，10 rpm 下使用布氏（Brookfield）黏度計 RVF 型 1 號軸測量，PEO 之 2%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 400 至 800 mPa-s（cP）之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 1,000,000 之分子量。

當在 25℃，10 rpm 下使用布氏（Brookfield）黏度計 RVF 型 3 號軸測量，PEO 之 2%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 2000 至 4000 mPa-s（cP）之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 2,000,000 之分子量。

當在 25℃，2rpm 下使用布氏（Brookfield）黏度計

RVF 型 2 號軸測量，聚環氧乙烷之 1%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 1650 至 5500 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 4,000,000 之分子量。

當在 25℃，2rpm 下使用布氏 (Brookfield) 黏度計 RVF 型 2 號軸測量，聚環氧乙烷之 1%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 5550 至 7500 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 5,000,000 之分子量。

當在 25℃，2rpm 下使用布氏 (Brookfield) 黏度計 RVF 型 2 號軸測量，聚環氧乙烷之 1%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 7500 至 10,000 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 7,000,000 之分子量。

當在 25℃，2rpm 下使用布氏 (Brookfield) 黏度計 RVF 型 2 號軸測量，聚環氧乙烷之 1%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 10,000 至 15,000 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 8,000,000 之分子量。

在低分子量聚環氧乙烷方面，當在 25℃，50rpm 下使用布氏 (Brookfield) 黏度計 RVF 型 1 號軸測量，聚環氧乙烷之 5%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 30 至 50 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 100,000 之分子量。

當在 25℃，2rpm 下使用布氏 (Brookfield) 黏度計 RVF 型 1 號軸測量，而聚環氧乙烷之 5%（以重量計）水溶液顯示出黏度在 8800 至 176,00 mPa-s (cP) 之範圍內時，則聚環氧乙烷被認為大約具有 900,000 之分子量。

壓製之塗層劑量型

於採用壓製塗層之體系中，較佳地，塗層中之全部或部分藥學上可接受之賦形劑應賦予足夠之可壓製性，以提供藥學上可接受之產品。在預成型之核心上的壓製塗層係部分取決於所選擇之賦形劑及活性劑的個別特徵，如：聚合物之溶解度、流動性，玻璃化轉變溫度，等方面。

壓製之塗層劑量型可例如利用預先製造的核心，或在塗層前先製備核心（例如經由壓製）來製備。內部核心可經由下述方法製備：將活性劑與藥學上可接受之賦形劑進行濕法或乾法造粒；接著，依需要進行乾燥和研磨以取得顆粒；伴隨適當之摻合，加入可選擇之顆粒外賦形劑和／或活性劑；依需要添加潤滑劑；再以壓片機壓製該顆粒。由此產生之經壓製核心可在壓製塗層之前隨意地塗上功能性塗層或薄膜塗層。

用於壓製塗層之摻合物可藉由類似用於該核心之摻合物的過程，採用上文揭露之任何控釋物質製備。較佳地，該壓製塗層包含聚環氧乙烷。該摻合物可經由壓製塗覆在核心上。壓製核心和／或塗層可以利用 Killion 或 Fette 迴轉壓製機，以例如約 1 至約 20 千牛頓之壓製力壓製。

於某些體系中，可採用 Manesty Dry-Cota 壓製機（例如，900 型）。此設備係由兩個並排互聯之片劑壓製機所組成，其中該核心係在一個壓製機上製造，然後以機械轉移到下一個壓製機以進行壓製塗層。每個壓製機都有一

個獨立之粉末進料機制，從而使該核心摻合物裝載在一台機器上，該塗層摻合物係裝載在另一台機器上。機械移轉臂在機器之間旋轉，以將核心從核心壓製機移開並轉移到塗層壓製機上。其他可用來製備本發明之劑量型的壓製機包括伊麗莎白·哈塔（Elizabeth Hata）HT-AP44-MSU-C；基利安（Killian）RLUD；及 Fette PT 4090，其各具有用於塗層摻合物及預製核心之雙饋系統。使用這些壓製機可經由回收已經過壓製塗層之片劑來取得多層之壓製塗層。所有這些壓製機具有將片劑縱向及徑向地置中於塗層摻合物內的機制。

於某些體系中，該壓製塗層並非以相同厚度施於內核心周圍的所有點上，而是以不同厚度施於內核心之周圍。塗層較薄之區域將在該壓製之劑量型上產生一些區域，在這些區域藥物從內核心釋出之速度比其他區域更快。此可能經由，例如，使該欲施加壓製塗層之核心在塗層時不是被置於壓製機之中心處來簡單地達成。

於某些體系中，該壓製之塗層劑量型可進一步以疏水性或腸衣塗層來包覆。於其它體系中，除了以疏水性或腸衣塗層來塗覆外，該壓製之塗層劑量型還可加上親水性塗層塗覆，或以親水性塗層塗覆代替。

再於進一步之體系中，該核心和壓製塗層之間可替代或額外施加可選擇之塗層（例如：疏水性，親水性或腸衣）來作為中間層。

活性劑

有用於本發明之類鴉片鎮痛藥包括，但不限於阿芬太尼（alfentanil）、丙烯普魯汀（allylprodine）、阿法羅定（alphaprodine）、胺苄哌替啶（anileridine）、苄嗎啡（benzylmorphine）、苯腈米特（bezitramide）、丁丙諾啡（buprenorphine）、布托啡諾（butorphanol）、氯尼他秦（clonitazene）、可待因（codeine）、二氫脫氧嗎啡（desomorphine）、右旋嗎鹽胺（dextromoramide）、地佐辛（dezocine）、地恩丙胺（diampromide）、地恩嗎啡酮（diamorphone）、二氫可待因（dihydrocodeine）、二氫嗎啡（dihydromorphine）、地美沙多（dimenoxadol）、美沙醇（dimepheptanol）、二甲噻丁（dimethylthiambutene）、嗎苯丁酯（dioxaphetyl butyrate）、地匹哌酮（dipipanone）、依他佐辛（eptazocine）、乙庚嗪（ethoheptazine）、乙甲噻丁（ethylmethylthiambutene）、乙基嗎啡（ethylmorphine）、依托尼秦（etonitazene）、埃托啡（etorphine）、二氫埃托啡（dihydroetorphine）、芬太尼（fentanyl）及衍生物、氫可酮（hydrocodone）、氫嗎啡酮（hydromorphone）、羥哌替啶（hydroxypethidine）、異美沙酮（isomethadone）、凱托米酮（ketobemidone）、羥甲左嗎喃（levorphanol）、左芬嗎烷（levophenacylmorphan）、洛芬太尼（lofentanil）、哌替啶（meperidine）、美普他酚（meptazinol）、美他佐辛（metazocine）、美沙酮（

methadone)、麥托朋(metopon)、嗎啡(morphine)、麥羅啡(myrophine)、罌粟鹼(narceine)、菸鹼醯嗎啡(nicomorphine)、(norlevorphanol)、去甲美沙酮(normethadone)、納洛芬(nalorphine)、納布芬(nalbuphene)、去甲嗎啡(normorphine)、諾匹哌酮(norpipanone)、鴉片(opium)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、阿片全鹼(papaveretum)、噴他佐辛(pentazocine)、非那多栓(phenadoxone)、非諾嗎烷(phenomorphan)、苯唑星(phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、去痛定(piminodine)、哌肅米特(piritramide)、普非他嗪(propheptazine)、二甲哌替啶(promedol)、異丙哌替啶(properidine)、丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)、(tilidine)、曲馬多(tramadol)、彼等之藥學上可接受之鹽、複合物(如：與環糊精複合)、立體異構物、醚、酯、水合物、溶劑化物及混合物。

較佳地，該類鴉片鎮痛藥係選自如下群組：可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、嗎啡(morphine)、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、曲馬多(tramadol)、彼等之藥學上可接受之鹽、複合物、立體異構物、醚、酯、水合物、溶劑化物及混合物。

於某些體系中，該類鴉片鎮痛藥係選自如下群組：氫可酮(hydrocodone)、彼等之藥學上可接受之鹽、複合

物、立體異構物、醚、酯、水合物、溶劑化物及混合物。較佳地，該類鴉片鎮痛藥為氫可酮酒石酸氫鹽。

根據本發明使用之類鴉片可能含有一或多個不對稱中心且可能造成鏡像體、非對映立體異構體、或其他立體異構物形式產生。本發明欲涵蓋所有這類可能之形式以及其外消旋和解析形式，及彼等之組成物的用途。當此處所描述之化合物包含烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，其欲包括 E 及 Z 幾何異構體。所有互變異構體亦欲包含在本發明內。

藥學上可接受之鹽包括，但不限於：無機酸鹽類，諸如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽，等；有機酸鹽類，諸如甲酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽，等；磺酸鹽類，諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽，等；胺基酸鹽類，諸如精胺酸鹽、天門冬胺酸鹽、麩胺酸鹽，等；金屬鹽類，諸如鈉鹽、鉀鹽、鉍鹽，等；鹼土金屬鹽類，諸如鈣鹽、鎂鹽，等；及有機胺鹽類，諸如三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽，等。

此外，除了類鴉片鎮痛藥外之有可能濫用的活性劑可能用於本發明中。這些作用劑包括，如：鎮靜劑、CNS 抑制劑、CNS 興奮劑、鎮靜劑、安眠藥、刺激劑（包括食慾抑制劑，諸如苯丙醇胺）及大麻，等。更具體地說，該活性劑可以選自巴比妥類藥物，諸如苯巴比妥、氟地西泮（secobarbital）、戊巴比妥（pentobarbital）、仲丁巴比妥

(butabarbital) 、他布比妥 (talbutal) 、阿普比妥 (aprobarbital) 、甲苯比妥 (mephobarbital) 、布他比妥 (butalbital) 、彼等之藥學上可接受之鹽，等；苯二氮卓類 (benzodiazepines) ，諸如安定 (diazepam) 、利眠寧 (chlordiazepoxide) 、阿普唑崙 (alprazolam) 、三唑崙 (triazolam) 、舒樂安定 (estazolam) 、氯硝西泮 (clonazepam) 、氟硝西泮 (flunitrazepam) ，或彼等之藥學上可接受之鹽，等；刺激劑，諸如 γ - 羥基丁酸鹽 (gammahydroxybutyrate) 、右旋苯異丙胺 (dextroamphetamine) 、利他靈 (methylphenidate) 、西布曲明 (sibutramine) 、methylenedioxymethamphetamine 、彼等之藥學上可接受之鹽，等；其他作用劑，諸如馬利諾 (marinol) 、眠爾通 (meprobamate) 及卡立普多 (carisoprodol) ；及彼等之所有藥學上可接受之鹽、複合物、異構體、醚、酯、水合物、溶劑化物和混合物。

於進一步之體系中，其他治療活性劑可單獨或與類鴉片藥物組合而用於本發明中。這類治療活性劑之實例包括抗組織胺（如暈海寧 (dimenhydrinate) 、苯海拉明 (diphenhydramine) 、扑爾敏 (chlorpheniramine) 及順丁烯二酸右旋氯苯吡胺 (dexchlorpheniramine maleate) ） 、非類固醇類抗發炎藥（例如萘普生 (naproxen) 、雙氯滅痛 (diclofenac) 、抗發炎痛 (indomethacin) 、布洛芬 (ibuprofen) 、舒林酸 (sulindac) 、Cox-2 抑制劑） 、對乙醯胺基酚、抗嘔吐劑（如胃復安 (metoclopramide)

、甲基納屈酮（methylnaltrexone））、抗癲癇藥（例如苯洛英（phenytoin）、邁普梅特（meprobamate）及硝西泮（nitrazepam））、血管擴張劑（如硝苯地平（nifedipine）、罌粟鹼（papaverine）、地爾硫卓（diltiazem）及尼卡地平（nicardipine））、止咳劑及祛痰劑、抗氣喘劑（如茶鹼（theophylline））、制酸劑、抗痙攣藥（如阿托品（atropine）、東莨菪鹼（scopolamine））、降血糖藥（如胰島素）、利尿劑（如利尿酸（ethacrynic acid）、苯氟噻嗪（bendrofluthiazide））、抗低血壓藥（如心得安（propranolol）、可樂定（clonidine））、抗高血壓藥（如可樂定（clonidine）、甲基多巴（methyldopa））、支氣管擴張劑（如沙丁胺醇（albuterol））、類固醇（如氫化可的松（hydrocortisone）、去炎松（triamcinolone）、強的松（prednisone））、抗生素（如四環素）、抗痔瘡劑、精神藥物、止瀉劑、黏液溶解劑、減充血劑（如偽麻黃鹼（pseudoephedrine））、瀉藥、維生素及彼等之藥學上可接受之鹽、複合物、異構體、醚、酯、水合物、溶劑化物和混合物。

氫可酮體系

本發明之控釋口服劑量型較宜包括約 0.5 毫克至約 1250 毫克之氫可酮（hydrocodone）或等量之其藥學上可接受的鹽。於其他體系中，該劑量型包含約 2 毫克至約 200 毫克之氫可酮或等量之其藥學上可接受的鹽、或約 16

毫克至約 120 毫克之氫可酮或等量之其藥學上可接受的鹽。於某些較佳體系中，該劑量型含有約 20 毫克、約 30 毫克、約 40 毫克、約 60 毫克、約 80 毫克、約 100 毫克或約 120 毫克氫可酮酒石酸氫鹽。

合適之氫可酮的藥學上可接受之鹽包括氫可酮酒石酸氫鹽、氫可酮酒石酸氫鹽水合物、氫可酮鹽酸鹽、氫可酮對甲苯磺酸鹽、氫可酮磷酸鹽、氫可酮縮胺基硫脲（thiosemicarbazone）、氫可酮硫酸鹽、氫可酮三氟醋酸鹽、氫可酮半五水合物、氫可酮五氟丙酸鹽、氫可酮對硝基苯胺、氫可酮 O-甲基脲、氫可酮縮胺基脲（semicarbazone）、氫可酮氫溴酸鹽、氫可酮黏酸鹽、氫可酮油酸鹽、氫可酮磷酸二氫鹽、氫可酮磷酸氫鹽、氫可酮無機鹽、氫可酮有機鹽、氫可酮醋酸鹽三水合物、氫可酮雙（七氟丁酸鹽）、氫可酮雙（甲基胺基甲酸鹽）、氫可酮雙（五氟丙酸鹽）、氫可酮雙（吡啶羧酸鹽）、氫可酮雙（三氟醋酸鹽）、氫可酮鹽酸鹽及氫可酮硫酸五水合物。較佳地，該氫可酮係以酒石酸氫鹽之形式存在。

本發明之氫可酮劑量型可能進一步包括一或多種額外之藥物，該額外之藥物可能或可能不與包含在其中之氫可酮協同作用。這類額外藥物之實例包括非類固醇類抗發炎藥物，包括布洛芬（ibuprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、萘普生（naproxen）、苯噁洛芬（benoxaprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、非諾洛芬（fenoprofen）、氟洛布芬（flubufen）、酮洛芬（ketoprofen）、吲哚洛芬

(indoprofen) 、 此 羅 洛 芬 (piroprofen) 、 卡 洛 芬 (carprofen) 、 奧 沙 普 秦 (oxaprozin) 、 普 拉 莫 洛 芬 (pramoprofen) 、 沐 羅 洛 芬 (muroprofen) 、 崔 噁 洛 芬 (trioxaprofen) 、 舒 洛 芬 (suprofen) 、 胺 基 洛 芬 (aminoprofen) 、 噁 洛 芬 酸 (tiaprofenic acid) 、 氟 洛 芬 (fluprofen) 、 布 氯 酸 (bucloxic acid) 、 吲 哚 美 辛 (indomethacin) 、 舒 林 酸 (sulindac) 、 甲 苯 醯 吡 啶 乙 酸 (tolmetin) 、 氯 苯 醯 二 甲 基 吡 咯 乙 酸 (zomepirac) 、 尼 氟 滅 酸 (tiopinac) 、 疊 氮 吲 酸 (zidometacin) 、 阿 西 美 辛 (acemetacin) 、 芬 替 酸 (fentiazac) 、 環 氯 茛 酸 (clidanac) 、 甲 滅 酸 (oxpinac) 、 甲 滅 酸 (mefenamic acid) 、 甲 氯 滅 酸 (meclofenamic acid) 、 氟 滅 酸 (flufenamic acid) 、 尼 氟 滅 酸 (niflumic acid) 、 托 滅 酸 (tolfenamic acid) 、 二 氟 尼 柳 (diflurisal) 、 氟 苯 沙 酸 (flufenisal) 、 吡 羅 昔 康 (piroxicam) 、 蘇 多 西 卡 (sudoxicam) 、 伊 索 昔 康 (isoxicam) ， 及 彼 等 之 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 複 合 物 、 異 構 體 、 醚 、 酯 、 水 合 物 、 溶 劑 化 物 和 混 合 物 。 這 類 非 類 固 醇 類 抗 發 炎 劑 亦 包 括 環 氧 化 酶 抑 制 劑 ， 諸 如 塞 來 昔 布 (celecoxib) 、 美 洛 昔 康 (meloxicam) 、 萘 丁 美 酮 (nabumetone) 、 尼 美 舒 利 (nimesulide) ， 及 彼 等 之 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 配 合 物 、 立 體 異 構 物 、 醚 、 酯 、 水 合 物 、 溶 劑 化 物 及 混 合 物 。

可 與 氫 可 酮 共 同 配 製 之 其 他 額 外 藥 物 包 括 NMDA 受 體 拮 抗 劑 ， 諸 如 右 啡 烷 (dextrorphan) 、 右 美 沙 芬 (

dextromethorphan) 、 3- (1-萘基) -5 (膦甲基) -L-苯丙胺酸、 3- (1-萘基) -5 (膦甲基) -DL-苯丙胺酸、 1- (3,5-二甲苯基) 萘、 2- (3,5-二甲苯基) 萘、 2SR,4RS-4- (((1H-四唑-5-基) 甲基) 氧基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- ((((1H-四唑-5-基) 甲基) 氧基) 甲基) 六氫吡啶-2-羧酸、 E 和 Z 2SR-4- (O- (1H 四唑-5-基) 甲基) 酮肟基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- ((1H-四唑-5-基) 硫基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- ((1H-四唑-5-基) 硫基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-1H-四唑-1-基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-2H-四唑-2-基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-1H-四唑-1-基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-2H-四唑-2-基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (((1H-四唑-5-基) 硫基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-1H-四唑-1-基) 甲基) 六氫吡啶-2-羧酸、 2SR,4RS-4- (5-巯基-2H-四唑-2-基) 甲基) 六氫吡啶-2-羧酸，及彼等之藥學上可接受之鹽、複合物、立體異構物、醚、酯、水合物、溶劑化物和混合物。

其他可能包含在本發明之氫可酮劑量型中之合適的藥物包括對乙醯胺基酚 (acetaminophen) 及阿斯匹林。

於較佳之體系中，本發明之氫可酮配方適合每日投服一次並提供一個相當平坦之血漿變化形廓，意即在給藥後，該氫可酮之血漿水準提供約 0.55 至約 1.0 之 C_{24}/C_{max} 比。於某些體系中，投服劑量型後之 C_{24}/C_{max} 比為約

0.55 至約 0.85、約 0.55 至約 0.75、或約 0.60 至約 0.70。

於較佳之體系中，本發明之氫可酮配方在投服所提供之氫可酮 T_{max} （小時）為約 4 至約 20 小時。於某些體系中，在投服該劑量型後，該 T_{max} 為約 6 至約 12 小時、約 8 至約 10 小時、約 4 至約 10 小時、約 8 至約 14 小時、或約 14 至約 20 小時。

再於其他體系中，投服本發明之固態控釋劑量型後，每 20 毫克包含在該劑量型中之氫可酮或其藥學上可接受之鹽可提供約 200 至約 450、或約 250 至約 400 之 AUC（毫微克*小時/毫升）。

於某些體系中，投服包含 20 毫克氫可酮或其藥學上可接受之鹽的固態控釋劑量型後可提供約 200 至約 450、約 250 至約 400、約 275 至約 350、約 300 至約 330、或約 280 至約 320 的 AUC（毫微克*小時/毫升）。

於某些體系中，投服包含 120 毫克氫可酮或其藥學上可接受之鹽的固態控釋劑量型後可提供約 1000 至約 3000、約 1500 至約 2400、約 1700 至約 2200、約 1800 至約 2100、或約 1900 至約 2100 的 AUC（毫微克*小時/毫升）。

於其他體系中，投服本發明之固態控釋劑量型後，每 20 毫克包含在該劑量型中之氫可酮可提供約 5 至約 40、約 10 至約 30 之 C_{max} （毫微克/毫升）。

於某些體系中，包含 20 毫克氫可酮或其藥學上可接受之鹽的固態控釋劑量型在投服後可提供約 5 至約 40、

約 10 至約 30、約 12 至約 25、約 14 至約 18、或約 12 至約 17 之 C_{max} (毫微克/毫升)。

於某些體系中，包含 120 毫克氫可酮或其藥學上可接受之鹽的固態控釋劑量型在投服後可提供約 30 至約 120、約 60 至約 180、約 100 至約 160、約 110 至約 150、或約 100 至約 140 之 C_{max} (毫微克/毫升)。

於某些體系中，本發明之固態控釋劑量型在投服後所提供之 T_{max} (小時) 為約 7 至約 22、10 至約 20、約 12 至約 18、約 13 至約 17、或約 14 至約 16。

於其他體系中，本發明之固態控釋劑量型在投服後所提供之氫可酮 $T_{1/2}$ (小時) 為約 5 到約 10、約 6 到約 9、約 7 或約 8。

於其他體系中，本發明之固態控釋劑量型在投服後所提供之氫可酮 T_{lag} (小時) 為約 0.01 至約 0.2、約 0.1 至約 0.18、約 0.3 至約 0.17、或 0.06 至約 0.15。

於其他體系中，本發明之固態控釋劑量型在投服後所提供之氫可酮 C_{24}/C_{max} 比為約 0.2 至約 0.8、約 0.3 至約 0.7、約 0.4 至約 0.6。

於某些體系中，上述之任一或所有活體內參數平均值係在禁食狀態下投服後取得。

於某些體系中，在餵食狀態下投服後氫可酮之平均 AUC (毫微克*小時/毫升) 高於在禁食狀態下投服後之平均 AUC (毫微克*小時/毫升)，但高出之量低於 20%、低於 16%，或低於 12%。

於某些體系中，在餵食狀態下投服後氫可酮之平均 C_{max} （毫微克/毫升）高於在禁食狀態下投服後之氫可酮 C_{max} （毫微克/毫升），但高出之量低於 80%、低於 70%、或低於 60%。

於某些體系中，在餵食狀態下投服後氫可酮之平均 T_{max} （小時）係在禁食狀態下投服後之氫可酮 T_{max} （小時）的 25% 以內、20% 以內或 15% 以內。

於某些體系中，在餵食狀態下投服後氫可酮之平均 $T_{1/2}$ （小時）係在禁食狀態下投服後之 $T_{1/2}$ （小時）的 8% 以內、5% 以內，或 2% 以內。

於某些體系中，在餵食狀態下投服後氫可酮之平均 T_{lag} 係高於在禁食狀態下投服後之 T_{lag} ，但高出之量低於 150%、低於 125% 或低於 100%。

於某些體系中，上述之任一或所有活體內參數係在第一次投予人類個體、患者、或健康個體（個別數據）、或人類個體群、患者群、或健康個體群該劑量型後取得（平均數據）。

於某些替代之體系中，上述之任一或所有活體內參數係在穩態投予人類個體、患者、或健康個體、或人類個體群、患者群、或健康個體群該劑量型後取得。

固化配方

於某些體系中，本發明之方法進一步包括固化該最終劑量型的步驟。

在包含聚環氧乙烷之控釋配方的體系方面，該固化步驟可能包含將配方中之聚環氧乙烷至少部分融化。於某些體系中，配方中至少約 20% 或至少約 30% 之聚環氧乙烷融化。較佳地，在固化步驟期間，配方中至少約 40%、或至少約 50%、或至少約 60%、或至少約 75%、或至少約 90% 之聚環氧乙烷融化。於較佳之體系中，約 100% 之聚環氧乙烷融化。

於其他體系中，該固化步驟包含將配方置於提高之溫度下一段時間。於這類體系中，該固化溫度至少與聚環氧乙烷之軟化溫度同樣高。根據某些體系，該固化溫度為至少約 60°C、至少約 62°C、在約 62°C 至約 90°C 之範圍內、在約 62°C 至約 85°C 之範圍內、在約 62°C 至約 80°C 之範圍內、在約 65°C 至約 90°C 之範圍內、在約 65°C 至約 85°C 之範圍內、或在約 65°C 至約 80°C 之範圍內。較佳地，該固化溫度之範圍係在約 68°C 至約 90°C 之範圍內、在約 68°C 至約 85°C 之範圍內、在約 68°C 至約 80°C 之範圍內、在約 70°C 至約 90°C 之範圍內、在約 70°C 至約 85°C 之範圍內、在約 70°C 至約 80°C 之範圍內、在約 72 至約 90°C 之範圍內、在約 72 至約 85°C 之範圍內、或在約 72°C 至約 80°C 之範圍內。該固化溫度可能為至少約 60°C、至少約 62°C、低於約 90°C、或低於約 80°C。較佳地，該固化溫度之範圍係在約 62°C 至約 72°C、或約 68°C 至約 72°C。較佳地，該固化溫度係至少與聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限同樣高、或至少約 62°C、或至少約 68°C。更佳地，該固

化溫度係在聚環氧乙烷之軟化溫度範圍內，或至少約 70℃。於進一步之體系中，該固化溫度係至少與聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的上限同樣高、或至少約 72℃。於進一步之體系中，該固化溫度高於聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的上限、或至少約 75℃、或至少約 80℃。

於固化步驟涉及將配方置於提高之溫度下一定期間的體系中，這段期間以下簡稱為固化時間。為了測量固化時間，定義該固化步驟之起點和終點。在本發明之目的中，固化步驟之起點係定義為達到固化溫度時之時間點。

於某些體系中，固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出在固化起點和終點之間為高原樣形式。於這類體系中，固化步驟之終點係定義為停止加熱或或至少減少加熱之時間點，例如經由終止或減少加熱，和／或開始隨後之冷卻步驟且溫度隨後降至低於固化溫度超過約 10℃ 和／或低於聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限，例如低於約 62℃。當達到固化溫度，從而開始固化步驟時，固化步驟過程中可能發生固化溫度偏差。這種偏差是可以容忍的，只要他們之數值不超過約 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ ，較佳地，約 $\pm 6^{\circ}\text{C}$ ，且更佳地，約 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。例如，若欲維持至少約 75℃ 之固化溫度，則測得之溫度值可能暫時提高至約 85℃、約 81℃、或約 78℃，測得的溫度值也可能暫時下降至約 65℃、約 69℃ 或約 72℃。在溫度下降較多之情況中和／或溫度降至低於聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限之情況中（例如低於約 62℃），固化步驟中斷，即終點達到。固化作用可經由再次

達到固化溫度而重新啓動。

於其他體系中，固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出固化之起點和終點之間爲拋物線或三角形。此意指在起點後，即，達到固化溫度的時間點時，溫度進一步升高達到最大值，然後再下降。於這類體系中，固化步驟之終點被定義爲當溫度降至低於固化溫度的時間點。

根據用於固化之儀器（即，固化裝置），可以測量在固化裝置中之不同溫度以描述該固化溫度的特徵。

於某些體系中，該固化步驟可能在烤箱中進行。在這類體系中，測量烤箱內之溫度。據此，當該固化步驟在烤箱中進行時，該固化溫度係定義爲烤箱內的目標溫度，而固化步驟之起點係定義爲當烤箱內之溫度達到固化溫度時的時間點。固化步驟之終點係定義爲：（1）在高原樣溫度變化形廓中，當加熱停止或至少減少且烤箱內溫度隨後低於固化溫度超過約 10°C 和／或低於高分子量聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62°C ）時的時間點，或（2）在拋物線或三角形之溫度變化形廓中，當烤箱內之溫度低於固化溫度的時間點。較佳地，當烤箱內溫度達到至少約 62°C 、至少約 68°C 、至少約 70°C 、至少約 72°C 、或至少約 75°C 之固化溫度時，開始固化步驟。於較佳之體系中，在固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出高原樣形式，其中該固化溫度（即，烤箱內之溫度）爲至少約 68°C 、約 70°C 、約 72°C 、約 73°C 、或落在約 70°C 至約 75°C 之範圍內，且該固化時間宜爲約 30 分鐘至約 20

小時、約 30 分鐘至約 15 小時、約 30 分鐘至約 4 小時、或約 30 分鐘至約 2 小時。於某些體系中，該固化時間係在約 30 分鐘至約 90 分鐘之範圍內。

於某些其他體系中，固化係在藉由氣流加熱且包含熱空氣供應（入口）和排氣之固化裝置（例如塗層盤或流化床）中進行。這類固化裝置以下將被稱為對流固化裝置。在這種固化裝置中，可能測量進氣溫度（即，進入對流固化裝置之經加熱的空氣之溫度）和／或排氣溫度（即，離開該對流固化裝置之空氣的溫度）。亦可能測定或至少估計固化步驟期間在對流固化裝置內之配方的溫度，例如，經由使用紅外溫度測量儀器（諸如 IR 槍）或使用置於固化裝置內配方附近之溫度探頭測量溫度。據此，當固化步驟在對流固化裝置中發生時可界定該固化溫度並可依下述測量固化時間。

於一種體系（方法 1）中，該固化溫度係定義為目標進氣溫度，而固化步驟之起點係定義為進氣溫度達到固化溫度的時間點。固化步驟之終點係定義為（1）在高原樣溫度變化形廓中，當加熱停止或至少減少且進氣溫度隨後降至低於固化溫度超過約 10°C 和／或低於高分子量聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62°C ）時的時間點，或（2）在拋物線或三角形之溫度變化形廓中，當進氣溫度低於固化溫度的時間點。較佳地，當進氣溫度達到至少約 62°C 、至少約 68°C 、至少約 70°C 、至少約 72°C 、或至少約 75°C 之固化溫度時，開始根據方法 1 之固

化步驟。於較佳之體系中，在固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出高原樣形式，其中該固化溫度，即，目標進氣溫度較佳為至少約 72℃，例如約 75℃，且根據方法 1 所測量之固化時間宜為約 15 分鐘至約 2 小時，例如約 30 分鐘至約 1 小時。

於另一體系（方法 2）中，固化溫度係定義為目標排氣溫度，而固化步驟之起點係定義為排氣溫度達到固化溫度的時間點。固化步驟之終點係定義為（1）在高原樣溫度變化形廓中，當加熱停止或至少減少且排氣溫度隨後降至低於固化溫度超過約 10℃ 和／或低於高分子量聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62℃）時的時間點，或（2）在拋物線或三角形之溫度變化形廓中，當排氣溫度低於固化溫度的時間點。較佳地，當排氣溫度達到至少約 62℃、至少約 68℃、至少約 70℃、至少約 72℃、或至少約 75℃ 之固化溫度時，開始根據方法 2 之固化步驟。於較佳之體系中，在固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出高原樣形式，其中該固化溫度（即，目標排氣溫度）較佳為至少約 68℃、至少約 70℃、或至少約 72℃，例如，該目標排氣溫度為約 68℃、約 70℃、約 72℃、約 75℃、或約 78℃，且根據方法 2 所測量之固化時間宜為約 1 分鐘至約 2 小時、或約 5 分鐘至約 90 分鐘，例如，該固化時間為約 5 分鐘、約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 30 分鐘、約 60 分鐘，約 70 分鐘、約 75 分鐘或約 90 分鐘。在更佳之體系中，根據方法 2 所測量之固化時間係在約 15 分

鐘至約 1 小時之範圍內。

於進一步之體系（方法 3）中，該固化溫度係定義為配方之目標溫度，而固化步驟之起點係定義為當配方溫度（其可藉由，例如 IR 槍測量）達到固化溫度的時間點。固化步驟之終點係定義為（1）在高原樣溫度變化形廓中，當加熱停止或至少減少且配方溫度隨後降至低於固化溫度超過約 10°C 和／或低於高分子量聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62°C ）時的時間點，或（2）在拋物線或三角形之溫度變化形廓中，當配方溫度低於固化溫度的時間點。較佳地，當配方溫度達到至少約 62°C 、至少約 68°C 、至少約 70°C 、至少約 72°C 、或至少約 75°C 之固化溫度時，開始根據方法 3 之固化步驟。

再於另一體系（方法 4）中，該固化溫度係定義為使用置於固化裝置內配方附近之溫度探頭（諸如熱偶線（wire thermocouple））測量之目標溫度，而固化步驟之起點係定義為當使用溫度探頭測量之溫度達到目標溫度的時間點。固化步驟之終點係定義為（1）在高原樣溫度變化形廓中，當加熱停止或至少減少且使用溫度探頭測量之溫度隨後降至低於固化溫度超過約 10°C 和／或低於高分子量聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62°C ）時的時間點，或（2）在拋物線或三角形之溫度變化形廓中，當使用溫度探頭測量之溫度降至低於固化溫度的時間點。較佳地，當使用溫度探頭測量之溫度記錄固化裝置內之溫度為至少約 62°C 、至少約 68°C 、至少約 70°C 、至

少約 72℃、或至少約 75℃ 時，開始該固化步驟。於較佳之體系中，在固化步驟期間之溫度變化形廓顯示出高原樣形式，其中該固化溫度為至少約 68℃、至少約 70℃、或至少約 72℃，例如，該目標排氣溫度較佳為至少約 68℃，例如約 70℃，且根據方法 4 所測量之固化時間宜為約 15 分鐘至約 2 小時、或約 60 分鐘、或約 90 分鐘。

若固化係在對流固化裝置中發生，固化時間可藉由上述任何方法測量。

於某些體系中，該固化溫度係定義為目標溫度範圍，例如，該固化溫度係定義為目標進氣溫度範圍或目標排氣溫度範圍。於這類體系中，固化步驟之起點係定義為當達到該目標溫度範圍之下限的時間點，而固化步驟之終點係定義為當加熱停止或至少減少，且溫度隨後降至低於目標溫度範圍之下限超過約 10℃ 和 / 或低於聚環氧乙烷之軟化溫度範圍的下限（例如低於約 62℃）時的時間點。

該固化時間（即，配方處於固化溫度（其可，例如根據上述方法測量）下之期間）為至少約 1 分鐘或至少約 5 分鐘。固化時間可能根據該特殊配方及固化溫度而在約 1 分鐘至約 24 小時、約 5 分鐘至約 20 小時、約 10 分鐘至約 15 小時、約 15 分鐘至約 10 小時、或約 30 分鐘至約 5 小時之間變化。根據某些體系，固化時間係在約 10 分鐘至約 30 分鐘之間變化。根據進一步之體系，其中該固化溫度為至少約 60℃、至少約 62℃、至少約 68℃、至少約 70℃、至少約 72℃ 或至少約 75℃，或在約 62℃ 至約 85℃

、或約 65℃ 至約 85℃ 之間變化，則該固化時間較佳為至少約 15 分鐘、至少約 30 分鐘、至少約 60 分鐘、至少約 75 分鐘、至少約 90 分鐘、或至少約 120 分鐘。於較佳之體系中，其中該固化溫度為，例如至少約 62℃、至少約 68℃、至少約 70℃、至少約 72℃、或至少約 75℃，或在約 62℃ 至約 80℃、約 65℃ 至約 80℃、約 68℃ 至約 80℃、約 70℃ 至約 80℃、或約 72℃ 至約 80℃ 之範圍內，則該固化時間較佳為至少約 1 分鐘、至少約 5 分鐘、至少約 10 分鐘、至少約 15 分鐘、或至少約 30 分鐘。於某些這類體系中，可以選擇盡可能短，但仍取得所需結果（例如，增加抗破壞性）之固化時間。例如，該固化時間最好不超過約 5 小時、不超過約 3 小時、或不超過約 2 小時。較佳地，該固化時間係在約 1 分鐘至約 5 小時、約 5 分鐘至約 3 小時、約 15 分鐘至約 2 小時、或約 15 分鐘至約 1 小時之範圍內。此文所描述之固化溫度與固化時間的任何組合均在本發明之範圍內。

於某些體系中，該組成物僅處於固化溫度下，直到配方中之聚環氧乙烷已達到其軟化溫度和／或至少部分融化。於某些這類體系中，該固化時間可能少於約 5 分鐘，例如，該固化時間可能在大於 0 分鐘至約 3 小時、約 1 分鐘至約 2 小時、或約 2 分鐘至約 1 小時之間變化。選擇能即時將配方中之聚環氧乙烷加熱達到至少為其軟化溫度，從而使高分子量聚環氧乙烷至少部分融化的固化裝置是可能達成即時固化的。這類固化裝置為，例如微波爐、超音波

裝置、光照射裝置（諸如紫外線照射裝置）、超高頻（UHF）場域或熟習本技藝之人士已知之任何其他裝置。

該配方之大小可能決定達到理想之抗破壞性所需的固化時間和固化溫度。

於某些體系中，該固化步驟導致配方的密度下降，從而使固化之配方的密度低於固化步驟前之配方密度。較佳地，該固化配方的密度與未固化配方之密度相較下降至少約 0.5%。更佳地，該固化配方的密度與未固化配方之密度相較下降至少約 0.7%、至少約 0.8%、至少約 1.0%、至少約 2.0%、或至少約 2.5%。

於某些體系中，該控釋固態劑量型在至少為聚環氧乙烷之軟化點的溫度下固化至少 1 分鐘、至少 5 分鐘、或至少 15 分鐘。

於其他體系中，該固態控釋劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點的溫度下固化至少約 1 分鐘至約 48 小時、約 5 分鐘至約 24 小時、約 15 分鐘至約 1 小時、或約 30 分鐘。

該固態控釋劑量型可在，例如至少約 60°C、至少約 65°C、至少約 70°C、至少約 75°C 之溫度下或在約 72°C 之溫度下固化。

於替換之體系中，該固態控釋劑量型可在約 60°C 至約 90°C、約 62°C 至約 72°C、約 65°C 至約 85°C、約 70°C 至約 80°C、約 75°C 至約 80°C 或約 70 至約 75°C 之溫度下固化。

壓平程序

於某些體系中，本發明之劑量型可能被壓平而不會實質上危害到活性劑之釋出或劑量型之完整性。壓平係就與未壓平之形狀的最小直徑厚度相比較時壓平之形狀的最小直徑厚度來描述。此比較係根據下述任一者以％厚度表示：（i）當初始形狀為非球形時係根據未壓平之形狀的最小直徑厚度，或（ii）當初始形狀為球形時係根據直徑之厚度。該厚度可使用測厚儀（例如：數字測厚儀或游標卡尺）測量。壓平力量可藉由任何可能的方法施加。為了測試本發明之劑量型，可使用雕刻風格之台式壓機（bench press）壓平（除非另有規定），從而達到目標扁平度或減少厚度。根據本發明之某些體系，壓平不會導致劑量型破裂成分開的碎片；然而，邊緣裂開及裂縫可能會出現。

於本發明之某些體系中，可使用錘子壓平劑量型。於這類過程中，可以人工從大體上與該劑量型最厚之面向正交的方向錘敲。然後依上述之同樣方式描述扁平度。

於其他體系中，壓平可依 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Chapter 89 "Oral Solid Dosage Forms", pages 1633-1665 中之描述，使用索尼格（Schleuniger）裝置相對於破裂強度或硬度試驗來測量壓平情形。於這類體系中，該劑量型係在一對平板之間壓製，該成對平板係平行排列從而使施加之力大體上與該劑量型最厚之面向正交，以藉此壓平該劑量型。劑

量型之壓平情形係根據進行破裂強度試驗之前被壓平之面向的厚度以 % 壓平來描述。破裂強度（或硬度）係定義為測試之劑量型破裂時之力量。由於施加的力量造成變形但未破裂的劑量型被認為在該特定力量下具抗破裂性。

用於定量劑量型之強度的進一步測試係使用紋理分析儀（Texture Analyzer），諸如 TA-XT2 紋理分析儀（紋理技術公司，錦繡大道 18 號，Scarsdale，紐約 10583）之壓痕試驗（indentation test）。在此方法中係將劑量型放置在一個表面略凹之不銹鋼支架的頂部，並藉紋理分析儀之下降探頭（諸如 TA-8A 1/8 英寸直徑不銹鋼球探頭）穿透其中。在開始測量之前，劑量型係直接對準探頭下方，如此下降探頭將穿透片劑中樞，即，該劑量型的中心，從而使下降探頭的力大體上垂直施加在直徑上且大體上與劑量型之厚度一致。首先，紋理分析儀之探頭開始以預測試之速度朝劑量型樣本移動。當探頭接觸劑量型表面且達到觸發力設定時，探頭持續以測試速度移動並穿透該劑量型。對於探頭的每一個穿透深度或距離，測量該對應之力量。當探頭已達到所需之最大穿透深度時，其改變方向並以測試後速度移回，同時進行進一步測量。裂開力量之定義為在對應力量/距離圖中所達到之第一個局部最大力量且係使用，例如紋理分析軟體“Texture Expert Exceed, Version 2.64 English”計算。

本發明之某些體系的目的中“抗破碎”一詞之定義係指至少可以如上述之台式壓機壓平，而不會破裂超過約

60%之厚度（較佳為不超過約 50%之厚度，更佳為不超過約 40%之厚度，再更佳為不超過約 30%之厚度，且最佳為不超過約 20%之厚度、10%之厚度或 5%之厚度）的劑量型。

於某些體系中，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之活性劑之量與從未壓平之劑量型所釋出之量相比偏離不超過約 10%點、15%點或 20%點。

於替換之體系中，該固態控釋劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 60%、不超過壓平前之劑量型厚度的約 50%、不超過壓平前之劑量型厚度的約 40%、不超過壓平前之劑量型厚度的約 30%、或不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%。

以下提出之實例係用於協助了解本發明而不應被解釋為具體限制此處所描述之本發明及申請專利範圍。本發明之這種變化（包括那些在熟習本技藝之人士的職權範圍內目前已知或稍後研發之所有同等項的替代）及配方之變化或實驗設計中的細微變化都被認為在本發明之範圍內。

【實施方式】

本發明將參考所附實例更充分說明。然而，需理解，下列描述僅用於說明而不應以任何方式限制本發明。

實例 1

依下列表 1 中所列，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備包含 20 毫克氫可酮（hydrocodone）酒石酸氫鹽之 400 毫克片劑（片劑 A）。

表 1（片劑 A）

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	16	200	8	7.94
外殼	4	200	2	10.32
全部	20	400	10	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 7.94 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 1 中所列，目標重量爲 200 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其填入硬模中並壓製以形成片劑 A 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 10.32 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 1 中所列之 100 毫克之外殼摻合物，將其置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並在硬模中之片劑上方放置額外之 100 毫克外殼摻合物。然後，以手工轉動該壓製輪壓製該物質，以形成經壓製塗層之片劑 A。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 A 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目



標溫度 72℃ 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 A 的溶出情形。結果相對於實例 2-4 之配方的結果顯示於第 1 圖中。

實例 2

依下列表 2 中所列，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備包含 20 毫克氫可酮酒石酸氫鹽之 500 毫克片劑（片劑 B）。

表 2（片劑 B）

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	16	300	5.3	8.73
外殼	4	200	2	11.11
全部	20	500	4	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 8.73 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 2 中所列，目標重量爲 300 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其填入硬模中並壓製以形成片劑 B 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 11.11 毫米圓形標準凹面模具。將如上述表 2 中所列之 200 毫克外殼摻合物的第一部分置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並

將該 200 毫克外殼摻合物之剩餘部分放在硬模中之片劑上方。然後，轉動壓製輪，以手工壓製該物質以形成經壓製塗層之片劑 B。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 B 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目標溫度 72°C 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 B 的溶出情形。結果相對於實例 1 及 3-4 之配方的結果顯示於第 1 圖中。

實例 3

依下列表 3 中所列，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備包含 20 毫克氫可酮酒石酸氫鹽之 500 毫克片劑（片劑 C）。

表 3（片劑 C）

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	16	300	5.3	9.53
外殼	4	200	2	11.11
全部	20	500	4	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 9.53 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 3 中所列，目標重量爲 300 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其

填入硬模中並壓製以形成片劑 C 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 11.11 毫米圓形標準凹面模具。將如上述表 3 中所列之 200 毫克外殼摻合物的第一部分置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並將該 200 毫克外殼摻合物之剩餘部分放在硬模中之片劑上方。然後，轉動壓製輪，以手工壓製該物質以形成經壓製塗層之片劑 C。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 C 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目標溫度 72°C 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 C 的溶出情形。結果相對於實例 1-2 及 4 之配方的結果顯示於第 1 圖中。

實例 4

依下列表 4 中所列，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備包含 20 毫克氫可酮酒石酸氫鹽之 475 毫克片劑（片劑 D）。

表 4 (片劑 D)

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	14	175	8	7.94
外殼	6	300	2	11.11
全部	20	475	4.2	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 7.94 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 4 中所列，目標重量爲 175 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其填入硬模中並壓製以形成片劑 D 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 11.11 毫米圓形標準凹面模具。將如上述表 4 中所列之 300 毫克外殼摻合物的第一部分置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並將該 300 毫克外殼摻合物之剩餘部分放在硬模中之片劑上方。然後，轉動壓製輪，以手工壓製該物質以形成經壓製塗層之片劑 D。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 D 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目標溫度 72℃ 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 D 的溶出情形。結果相對於實例 1-3 之配方的結果顯示於第 1 圖中。



實例 5

依下列表 5 中所列，使用低分子量聚環氧乙烷（PEO 205-MW 600,000）製備核心，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備外殼以製備包含 120 毫克氫可酮之 500 毫克片劑（片劑 E）。

表 5（片劑 E）

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	96	300	32	8.73
外殼	24	200	12	11.11
全部	120	500	24	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 8.73 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 5 中所列，目標重量爲 300 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其填入硬模中並壓製以形成片劑 E 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 11.11 毫米圓形標準凹面模具。將如上述表 5 中所列之 200 毫克外殼摻合物的第一部分置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並將該 200 毫克外殼摻合物之剩餘部分放在硬模中之片劑上方。然後，轉動壓製輪，以手工壓製該物質以形成經壓製塗層之片劑 E。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 E 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目標

溫度 72°C 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 E 的溶出情形。結果相對於實例 5 及 6 之配方的結果顯示於第 2 圖中。

實例 6

依下列表 6 中所列，使用高分子量聚環氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）製備包含 120 毫克氫可酮之 500 毫克片劑（片劑 F）。

表 6（片劑 F）

	氫可酮 (毫克)	總重量	% 氫可酮	模具尺寸 (毫米)
核心	96	300	32	8.73
外殼	24	200	12	11.11
全部	120	500	24	

爲了製備核心，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 8.73 毫米圓形標準凹面模具。稱量如上述表 6 中所列，目標重量爲 300 毫克之粉末狀等份核心摻合物，將其填入硬模中並壓製以形成片劑 F 之核心。

爲了製備外殼，在單臺 Manesty F3 型壓片機上配備一個 11.11 毫米圓形標準凹面模具。將如上述表 6 中所列之 200 毫克外殼摻合物的第一部分置入硬模中。以手工將依上述製備之片劑核心放在硬模中心（粉末床上端），並

將該 200 毫克外殼摻合物之剩餘部分放在硬模中之片劑上方。然後，轉動壓製輪，以手工壓製該物質以形成經壓製塗層之片劑 F。

將數個依上述製備之經壓製塗層之片劑 F 的片劑置於托盤上，將托盤置於 Hotpack 435304 型烤箱中，在目標溫度 72°C 下固化 30 分鐘。

然後，在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中測試固化之片劑 F 的溶出情形。結果相對於實例 5 及 6 中之配方的結果顯示於第 2 圖中。

實例 7-12

根據下列表 7（20 毫克）或表 8（120 毫克）製備六種不同之包含總重量為 20 毫克之氫可酮酒石酸氫鹽（片劑 G、H 和 I）或 120 毫克氫可酮酒石酸氫鹽（片劑 J、K 和 L）的壓製塗層片劑。

表 7 (片劑 G, H, I)

20 毫克	配方 G	配方 H	配方 I
組分	毫克/片劑	毫克/片劑	毫克/片劑
<i>核心</i>			
氫可酮酒石酸氫鹽	16	16	16
微晶型纖維劑, Avicel PH 101	1.09	1.09	1.09
羥丙基纖維素, Klucel EXF	1.09	1.09	1.09
PEO (Mw=600,000) POLYOX WSR 205	280.32	280.32	280.32
硬脂酸鎂	1.5	1.5	1.5
小計	300	300	300
<i>乾燥塗層</i>			
氫可酮酒石酸氫鹽	4	4	4
微晶型纖維素, Avicel PH 101	0.27	0.27	0.27
羥丙基纖維素, Klucel EXF	0.27	0.27	0.27
PEO (Mw=7,000,000) POLYOX WSR 303 FP	393.26	293.81	194.36
硬脂酸鎂	2	1.5	1
D&C 食品黃 10 鋁色淀	0.2	0.15	0.1
小計	400	300	200
<i>裝飾塗層</i>			
歐巴代(Opadry)白色膜衣 Y-5-18024-A	28	24	20
全部	728	624	520

表 8 (片劑 J, K, L)

120 毫克	配方 J	配方 K	配方 L
組分	毫克/片劑	毫克/片劑	毫克/片劑
<i>核心</i>			
氫可酮酒石酸氫鹽	96	96	96
微晶型纖維素, Avicel PH 101	6.54	6.54	6.54
羥丙基纖維素, Klucel EXF	6.54	6.54	6.54
PEO (Mw=600,000) POLYOX WSR 205	189.42	189.42	189.42
硬脂酸鎂	1.5	1.5	1.5
小計	300	300	300
<i>乾燥塗層</i>			
氫可酮酒石酸氫鹽	24	24	24
微晶型纖維素, Avicel PH 101	1.64	1.64	1.64
羥丙基纖維素, Klucel EXF	1.64	1.64	1.64
PEO (Mw=7,000,000) POLYOX WSR 303 FP	370.52	271.07	171.62
硬脂酸鎂	2	1.5	1
D&C 食品紅 30 鋁色淀	0.2	0.15	0.1
小計	400	300	200
<i>裝飾塗層</i>			
歐巴代粉紅色膜衣 Y-S-1-14518A	28	24	20
全部	728	624	520

在高剪切造粒機 (Collette 75 L) 中填入氫可酮酒石酸氫鹽、微晶型纖維素及羥丙基纖維素。開啓推進器及切碎機將水加入混合物中 (如 8-15 %) 。將濕顆粒通過 Quadro Comil 研磨裝置之粗篩。將篩選好之濕顆粒在 Vector VFC-3 流化床乾燥機中乾燥。將乾燥顆粒通過 Quadro Comil 研磨裝置之細篩。

在 16Q “V” 摻合機中填入 PEO POLYOX WSR 205 及經研磨之顆粒並摻合 5 分鐘。將經篩選之硬脂酸鎂加入混合物中並摻合 1 分鐘以製備核心摻合物。

在 16Q “V” 摻合機中填入 PEO POLYOX WSR 303、D & C 食品紅色 30 號鋁色淀及經研磨之顆粒並摻合 5 分鐘。將經篩選之硬脂酸鎂加入混合物中並摻合 1 分鐘以製備乾燥塗層摻合物。

在 DryCota 壓製機上將核心摻合物及乾燥塗層摻合物壓製成乾燥塗層片劑。將核心摻合物填入側面一之料斗中並將核心重量調整至目標 300 毫克。然後，將塗層摻合物填入側面二之料斗中並將片劑總重量調整至目標重量。調整重量後，開始運行壓製工作，而壓製係在，如 6rpm 下運行。

稱量約 10 公斤重之壓製塗層片劑並在穿孔型 24 英寸 Compu-Lab 鍋塗佈機中以歐巴代（Opadry）塗層懸浮液噴霧塗層至目標重量增加約 1.0%（以重量計）。依下述進行噴霧塗層。將進氣溫度設在 55℃ 以將片劑床加暖。一旦排氣溫度達到 39℃，以 12rpm 之鍋塗佈速度及約 44 毫升/分鐘之噴霧速度開始塗層。持續薄膜塗層直到達到目標重量增加 1%（此為在步驟 x 中固化前的局部塗層，因為在步驟 xii 中最終塗層重量增加 4% 將在固化期間變成膠黏）。

將該經部分塗層之片劑在穿孔型鍋塗佈機中固化。將進氣溫度設為 85℃，鍋塗佈機之速度為約 10rpm。將片劑在 72℃ 之排氣溫度下固化約 30 分鐘。

固化後，將入口溫度設為 22℃ 以將片劑置於旋轉鍋中冷卻。持續冷卻，直到排氣溫度低於 28℃。

然後，在穿孔型鍋塗佈機中，以 12rpm 之鍋塗佈速度及約 44 毫升/分鐘之噴霧速度，以額外之塗層懸浮液將固化之片劑噴霧塗層以達到最終目標重量增加 4.0%（以重量計，包括先前之 1% 塗層）。

將經薄膜塗層之片劑轉移入經配衡之聚乙烯內襯鼓中。

這些經壓製塗層之 20 毫克及 120 毫克片劑的溶出結果（隨著時間推移所釋出之 % 活性劑）呈現於下列第 3 圖及表 9 和 10 中。

表 9

溶出時間 (小時)	20 毫克 緩慢(G) % 釋出之活性劑	20 毫克 中等(H) % 釋出之活性劑	20 毫克 快(I) %釋出之活性劑
1	5	6	8
2	8	10	14
4	14	19	28
8	33	43	55
12	56	66	81
18	81	91	106
24	99	102	107

表 10

溶出時間 (小時)	120 毫克 緩慢(J) % 釋出之活性劑	120 毫克 中等(K) % 釋出之活性劑	120 毫克 快(L) %釋出之活性劑
1	5	6	8
2	8	10	15
4	14	20	29
8	35	47	57
12	59	72	82
18	86	100	98
24	102	103	100

如上述實例之溶出結果所指明，影響活性劑從劑量型溶出之因素為核心：外殼重量比及片劑之重量。此外，上文中呈現之溶出數據證明本發明之配方大體上顯現出如本文所揭露之零級釋出。

實例 13

以實例 7-12 之氫可酮配方（HYD）在健康成年男性和女性受試者中進行隨機、開放標籤之交叉研究。此研究包含數次迭代（每次使獨特受試群接受一組預先界定之治療劑治療之重複進行研究設計的過程）。進行下列迭代：

迭代 1：

N= 36

隨機、單一劑量、3 種治療劑、3 階段交叉。

- HYD 20 毫克，緩釋片劑，禁食狀態（片劑 G）

。

- HYD 20 毫克，中等速度釋出片劑，禁食狀態（

片劑 H) 。

- HYD 20 毫克，快速釋出片劑，禁食狀態（片劑 I) 。

迭代 2：

N= 36

隨機、單一劑量、3 種治療劑、3 階段交叉。

- HYD 120 毫克，緩釋片劑，禁食狀態（片劑 J) 。
- HYD 120 毫克，中等速度釋出片劑，禁食狀態（片劑 K) 。
- HYD 120 毫克，快速釋出片劑，禁食狀態（片劑 L) 。

迭代 3：

N= 16

隨機、單一劑量、2 種治療劑、2 階段交叉。

- HYD 120 毫克，緩釋片劑，禁食狀態（片劑 J) 。
- HYD 120 毫克，緩釋片劑，餵食狀態（片劑 J) 。

依指示在禁食或餵食狀態下將單一劑量形式之配方各自與 8 盎司（240 毫升）水一起口服。

由於這項研究係在健康人類受試者中進行，投服類鴉片拮抗劑納曲酮（naltrexon）鹽酸鹽以將與類鴉片相關之不良事件減至最少。

選擇受試者

篩選程序

在首次給藥前 28 天內進行之篩選訪視中對所有可能之受試者進行以下篩選程序：

- 知情同意。
- 選擇性藥物基因組學抽樣之知情同意。
- 選擇性毛髮取樣之知情同意。
- 體重、身高、身體質量指數（BMI）及人口統計數據。
- 納入/排除標準之評估。
- 醫療及用藥史，包括合併用藥。
- 坐約 5 分鐘後之生命體徵（收縮壓/舒張壓、脈搏速率、呼吸速率、口腔溫度）及 SpO₂。
- 站立約 2 分鐘後之其他生命體徵（收縮壓/舒張壓，脈搏速率）。
- 測量生命體徵之同時執行 HDYF?詢問。
- 例行體檢。
- 禁食至少 4 小時後進行臨床實驗室評估（包括生物化學、血液學及尿液分析）。
- 12 導程心電圖。QTcF 不超過 450 毫秒。

-肝炎篩檢（包括 B 型肝炎表面抗原 [HBsAg]、C 型肝炎抗體 [抗-HCV]）。

-酒精、可替寧（cotinine）及選定之藥物的濫用篩檢。

-血清妊娠試驗，僅限女性受試者；血清卵泡刺激素（FSH），僅限停經後的女性。

-血清妊娠試驗（僅限女性受試者）。

-血清卵泡刺激素（FSH）測試（僅限停經後的女性）。

納入標準

符合下列條件之受試者納入此研究中。

-提供書面知情同意。

-18 歲至 50 歲之男性和女性可納入。

-體重 在 50 至 100 公斤（110 至 220 磅）之範圍內且 BMI 為 18 至 34（公斤/米²）者可納入。

-藉由病史、身體檢查、生命體徵及心電圖而確定身體健康且無重大異常之發現。

-具生育潛力之女性必須使用適當且可靠之避孕方法（即，具額外之殺精泡沫或膠凍的屏障、子宮內裝置、荷爾蒙避孕）。停經後的女性必須已經停經後 ≥ 1 年且血清 FSH 升高。

-願意在研究期間吃所提供之食物。

-願意在整個研究過程中避免劇烈運動。受試者將不

會開始新的鍛練計劃，也不參與任何異常劇烈的體力消耗。

排除標準

下列標準將可能之受試者排除在研究外。

-懷孕（ β 人類絨毛膜促性腺激素測試陽性）或哺乳期之女性。

-目前或最近（5 年以內）病史具有藥物或酒精濫用。

-可能會干擾藥物吸收、分佈、代謝或排泄之病史或任何目前狀況。

-在此研究之首次劑量前 30 天裡使用含類鴉片藥物。

-已知對氫可酮、納曲酮或相關化合物敏感之病史。

-不管病因之任何頻繁性噁心或嘔吐的病史。

-任何具後遺症之發作或頭部外傷的病史。

-在此研究之初始劑量前 30 天內曾參與臨床藥物研究。

-在此研究之初始劑量前 30 天內有任何重大疾病。

-在初始劑量前 7 天內使用任何藥物，包括甲狀腺激素療法（荷爾蒙避孕是被允許的）、維生素、草藥和／或礦物質補充劑。

-包括任一下列之異常心臟狀況：

- 篩檢時 QTc 間期 ≥ 450 毫秒（使用 Fridericia 氏校正計算）。

- 治療期間 QTc 間期 ≥ 480 毫秒（使用 Fridericia 氏校正計算）。

- 拒絕在投服初始研究藥物前 10 小時及後 4 小時放棄食物及在每次限制期間完全放棄含咖啡因或黃嘌呤之飲料。

- 拒絕在投服初始研究藥物（第 1 天）前 48 小時或研究期間內之任何時間放棄食入含酒精飲料。

- 投服研究藥物之 45 天內有吸煙歷史或使用尼古丁產品，或尿液可替寧試驗陽性。

- 投服研究藥物前 60 天或研究期間內之任何時間或研究完成後 30 天接受血液或血液製品捐贈，依本方案之需要者除外。

- 投服研究藥物前 14 天內或研究期間內之任何時間接受血漿捐贈，依本方案之需要者除外。

- 尿液藥物篩檢或酒精篩檢結果陽性。

- HBsAg、抗-HCV 結果陽性。

- 納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗陽性。

- 出現吉爾伯特（Gilbert's）症候群，或任何已知之肝膽異常。

- 頭皮毛髮量不足而無法提供足夠樣本（僅在該研究之可選擇的頭髮取樣方面）。

- 研究者因排除標準中未明確陳述之原因而認為該受試者不合適。

將符合全部納入標準且無任何排除標準之受試者隨機

分配在研究中。

每個受試者在篩檢時均被分配一個獨特編號。分配給受試者之編號為升序且沒有數字被省略。在所有研究文件上均使用受試者之編號。

報到程序

僅在第 1 階段之第 -1 天准許受試者進入研究單位並接受納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗。受試者之測試結果必須為陰性才能繼續留在研究中。在納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗之前和之後測量生命體徵和 SpO_2 。

亦在各階段報到時對所有受試者執行下列程序：

- 驗證納入 / 排除標準，包括驗證願意遵守咖啡因及黃嘌呤的限制標準。

- 生命體徵（坐下約 5 分鐘後）及 SpO_2 。

- 在測量生命體徵之同時執行 HDYF（你感覺如何）？詢問。

- 在測量生命體徵及 SpO_2 後收集臨床實驗室評估（僅在第 1 階段之第 -1 天），包括生化（禁食至少 4 小時）、血液和尿液分析）。

- 篩檢酒精（經由尿液或血液中酒精或酒精含量測定器測試）、可替寧及選定藥物（經由尿液測試）之濫用。

- 尿液妊娠試驗（對所有女性受試者）。

- 監測和記錄合併用藥。

- 監測和記錄 AE。

在所有繼續參與研究之受試者方面，藥物（包括酒精和可替寧）篩檢的結果必須在給藥前取得且為陰性。此外，在報到和整個研究期間在適當來源的文件中驗證持續遵守合併用藥及其他限制。

治療期程序

預先決定每一次迭代所欲研究之治療劑。在一次迭代中，當數據可用時，中斷在同群間之治療。重複進行其餘之治療來取代中斷之治療。

-在第一階段中之第 1 個劑量前，受試者被隨機分配一個治療順序。

-受試者在投服研究藥物前 -12 小時，服用納曲酮鹽酸鹽片劑（50 毫克）與 240 毫升水。

-在投服研究藥物前（除第 1 階段外），為受試者進行化學（禁食至少 4 個小時）、血液和尿液測試。

-依下述投予受試者研究藥物與 240 毫升水：

- 在禁食治療方面：

經過 10 小時禁食一整夜後，投予受試者研究藥物與 240 毫升水。給藥後受試者繼續接受禁食治療，禁食食物 4 小時。

- 在餵食治療方面：

經過 10 小時禁食一整夜後，受試者進食標準餐（FDA 高脂肪早餐）後 30 分鐘投服研究藥物與 240 毫升水。給藥後至少 4 小時不能進食。受試者非常清楚所有餐應

在指定之時間架構內食入。

- 受試者接受他們的研究藥物劑量時為站立之姿勢或為直立的坐姿。

- 非給藥研究日不需要禁食。

- 受試者在相對於各研究藥物給藥之 -12、0、12、24、36 小時接受納曲酮鹽酸鹽 50 毫克片劑與 240 毫升水。

- 在接受 60 毫克或更高劑量之氫可酮的受試者方面，在開始給藥前持續監測 SpO_2 並持續監測至給藥後 24 小時。

- 在各階段之給藥前及給藥後 1、2、4、6、8、12、24、36、48、72 小時取得生命體徵（坐下約 5 分鐘後）和 SpO_2 。

- 在測量生命體徵之同時進行 HDYF（你感覺怎麼樣？）詢問。

- 受試者在給藥後 24 小時進行生物化學（禁食至少 4 小時）、血液學及尿檢試驗。

- 此外，在給藥前及給藥後約 12、24 及 48 小時為每個受試者進行 12 導程心電圖。若 QTcF 超過 480 毫秒，則該受試者因不良事件而退出。

- 在各階段之給藥前及給藥後 0.5、1、1.5、2、2.5、3.5、4、5、6、8、10、12、14、18、24、36、48 及 72 小時取得每個受試者之血液樣本以測定氫可酮血漿濃度。

- 受試者從給藥前一天報到進入單位後即被限制在該單位直到完成其 48 小時程序。受試者返回該單位以進行

72 小時程序。

- 在研究過程中，記錄 AE 及合併用藥。

此外，受試者被告知立即向研究人員報告任何/所有嘔吐情節是非常重要的且此信息對試驗之正確實行及結果至關重要。受試者被告知他們不會因報告嘔吐的情況而被以任何方式處罰。研究人員奉命仔細記錄任何/所有嘔吐情況。

研究完成程序

在研究結束（研究完成），受試者接受他們最後之研究藥物劑量後 7 至 10 天或提早退出研究時，在研究地點對所有受試者進行下列程序。

- 合併用藥評估。

- 生命體徵（坐下約 5 分鐘後）和 SpO_2 。

- 在測量生命體徵之同時進行 HDYF（你感覺怎麼樣？

）詢問。

- 身體檢查。

- 12 導程心電圖。

- 臨床實驗室評估（包括生物化學[禁食至少 4 個小時]、血液學及尿液分析）。

- AE 評估。

- 血清妊娠試驗（僅女性受試者）。

圖式結果列於下列第 4-6 圖和表 13 中：

表 13 圖式血漿氫可酮藥物動力學參數之摘要

參數 (單位)	統計	迭代 1: HYD 20 毫克			迭代 2: HYD 120 毫克			迭代 3: HYD 120 毫克	
		慢 (G) 禁食 (N=36)	中等(H) 禁食 (N=36)	快(I) 禁食 (N=36)	慢(J) 禁食 (N=36)	中等(K) 禁食 (N=36)	快 (L) 禁食 (N=36)	慢(J) 禁食 (N=14)	慢(J) 餵食 (N=16)
AUC _t (毫微克* 小時/毫升)	平均	302	323	330	2028	2074	2048	1921	2025
	SD	138	101	90	439	440	514	369	420
	最小	43	95	78	1315	1043	430	1417	1135
	最大	619	557	499	2911	2869	2917	2586	2716
AUC _{inf} (毫微克* 小時/毫升)	平均	312	326	329	2037	2083	2055	1933	2032
	SD	142	102	90	442	443	516	374	420
	最小	44	97	83	1320	1046	430	1427	1136
	最大	623	564	507	2935	2908	2924	2594	2717
C _{max} (毫微克 /毫升)	平均	15.0	17.4	20.9	119	138	142	110	166
	SD	6.4	5.8	7.2	35.8	35.3	39.3	30	34.2
	最小	4.3	7.5	7.7	55.2	76.7	35.6	67	96.2
	最大	30.7	31.3	39.0	227	241	239	162	240
T _{max} (h)	平均	15.2	13.7	11.4	15.4	12.7	10.7	15	12.0
	SD	4.7	2.6	3.5	2.9	1.7	2.0	3	1.0
	最小	5	8	6	10	10	6	12	10
	中位數	14	14	12	14	12	10	14	12
	最大	24	18	24	24	18	14	24	14
T _{1/2} (h)	平均	8.3	7.6	9.0	7.1	7.6	7.1	7.7	7.8
	SD	3.1	2.9	4.9	2.4	3.3	2.5	2.4	4.6
	最小	4.1	4.5	4.4	4.5	4.2	4.1	4.0	3.8
	最大	15.3	17.3	25.2	16.0	17.9	13.4	12.4	21.4
T _{lag} (h)	平均	0.15	0.11	0.13	0.06	0.03	0.01	0.03	0.06
	SD	0.23	0.21	0.22	0.16	0.12	0.09	0.13	0.17
	最小	0	0	0	0	0	0	0	0
	最大	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C ₂₄ /C _{max}	平均	0.57	0.45	0.30	0.52	0.32	0.23	N/A	N/A
	SD	0.28	0.20	0.18	0.21	0.15	0.10	N/A	N/A
	最小	0.03	0.10	0.06	0.17	0.11	0.07	N/A	N/A
	最大	1.00	0.84	1.00	1.00	0.74	0.48	N/A	N/A

實例 14-20

根據下列表 14 (片劑 M、N、O、P) 及 15 (片劑 Q、R、S) 分別製備七種不同之包含共 20、30、40、60、80、100 或 120 毫克氫可酮酒石酸氫鹽的壓製塗層片劑 (定名為片劑 M-S)。

表 14 (片劑 M, N, O, P)

	配方 M (20 毫克)	配方 N (30 毫克)	配方 O (40 毫克)	配方 P (60 毫克)
組分	毫克/片劑	毫克/片劑	毫克/片劑	毫克/片劑
核心				
氫可酮酒石酸氫鹽	16.000	24.000	32.000	48.000
微晶型纖維素, Avicel				
PH 101	1.091	1.636	2.182	3.273
羥丙基纖維素, Klucel EXF	1.091	1.636	2.182	3.273
純水				
PEO (Mw=600,000)				
POLYOX WSR 205 FP	279.918	270.827	261.736	243.555
硬脂酸鎂	1.500	1.500	1.500	1.500
FD&C 黃色 6 號鋁色淀	0.400	0.400	0.400	0.400
小計	300	300	300	300
乾燥塗層				
氫可酮酒石酸氫鹽	4.000	6.000	8.000	12.000
微晶型纖維素,				
Avicel PH 101	0.273	0.409	0.545	0.818
羥丙基纖維素,				
Klucel EXF	0.273	0.409	0.545	0.818
純水				
PEO(Mw=7,000,000)				
POLYOX WSR 303 FP	393.455	391.182	388.909	384.364
硬脂酸鎂	2.000	2.000	2.000	2.000
小計	400	400	400	400
裝飾塗層				
歐巴代 透明 85F19250	14	14	14	14
歐巴代 綠色 85F110049	21			
歐巴代 黃色 85F120034		21		
歐巴代 灰色 85F175009			21	
歐巴代 米色 85F170015				21
歐巴代 粉紅色 85F140044				
歐巴代 藍色 85F105039				
歐巴代 白色 85F18422				
全部	735	735	735	735

表 15 (片劑 Q, R, S)

	配方 Q (80 毫克)	配方 R (100 毫克)	配方 S (120 毫克)
組分	毫克/片劑	毫克/片劑	毫克/片劑
核心			
氫可酮酒石酸氫鹽	64.000	80.000	96.000
微晶型纖維素, Avicel PH 101	4.364	5.455	6.545
羥丙基纖維素, Klucel EXF	4.364	5.455	6.545
純水			
PEO(Mw=600,000) POLYOX WSR 205			
FP	225.373	207.191	189.009
硬脂酸鎂	1.500	1.500	1.500
FD&C 黃色 6 號鋁色淀	0.400	0.400	0.400
小計	300	300	300
乾燥塗層			
氫可酮酒石酸氫鹽	16.000	20.000	24.000
微晶型纖維素, Avicel PH 101	1.091	1.364	1.636
羥丙基纖維素, Klucel EXF	1.091	1.364	1.636
純水			
PEO (Mw=7,000,000) POLYOX WSR			
303 FP	379.818	375.273	370.727
硬脂酸鎂	2.000	2.000	2.000
小計	400	400	400
裝飾塗層			
歐巴代 透明 85F19250	14	14	14
歐巴代 綠色 85F110049			
歐巴代 黃色 85F120034			
歐巴代 灰色 85F175009			
歐巴代 米色 85F170015			
歐巴代 粉紅色 85F140044	21		
歐巴代 藍色 85F105039		21	
歐巴代 白色 85F18422			21
全部	735	735	735

在高剪切混合器中填入氫可酮酒石酸氫鹽、微晶型纖維素及羥丙基纖維素。

在低速且切碎機關閉下將乾燥混合物混合一（1）分鐘，然後在高速且切碎機打開下混合。在混合物中加入水，直到加入所需量之水，製造濕顆粒。

然後將濕顆粒通過篩分器以去除團塊，然後轉移至流化床烘乾機烘乾。

然後，將乾燥混合物通過細網篩直到取得目標粒度範圍（ $<1.0\%$ ）。

然後，將乾燥之篩選顆粒通過篩分器並將活性顆粒收集在不銹鋼容器中。將約一半之聚環氧乙烷（POLYOX WSR-205）；適量之活性顆粒（經調整以供分析）；鋁色淀；剩餘之聚環氧乙烷（POLYOX WSR-205）填入 V 型攪拌機中並將混合物摻合 10 分鐘。

然後，將硬脂酸鎂填入 V 型攪拌機中並將混合物摻合 2 分鐘，再倒入不銹鋼桶中。

將約一半之聚環氧乙烷（POLYOX WSR-303）；適量之活性顆粒（經調整以供分析）；鋁色淀；及剩餘之聚環氧乙烷（POLYOX WSR-303）填入 V 型攪拌機中並將混合物摻合 10 分鐘。

然後，將硬脂酸鎂填入 V 型攪拌機中並將混合物摻合 2 分鐘，再倒入不銹鋼桶中。

在壓製機左側設置 8.75 毫米之圓形淺凹面模具，並在壓製機右側設置 12 毫米之圓形淺凹面斜緣模具。

然後，將核心摻合物（彩色的）填入左側料斗（重力進料系統）中以起始核心壓製。

將核心重量調整至目標重量（300 毫克 $\pm$ 5%）。

然後，將乾燥塗層摻合物（白色至灰白色）填入右側料斗（重力進料系統）以起始片劑壓製。

放置核心後，調整初始乾燥塗層填料及接下去之乾燥塗層填料以取得目標總片劑重量 700 毫克（300 毫克核心 + 400 毫克乾燥塗層）。

在歐巴代（Opadry）彩色分散液（目標 20% 固體）方面，在混合容器中填入適量之純水並調整攪拌器速度以形成震盪混合。在 2-5 分鐘內將歐巴代彩色粉末加入容器中並混合至產生均勻之分散液（至少 1 個小時）。

在歐巴代透明分散液（目標 7.5% 固體）方面，在單獨之混合容器中填入適量之純水並調整攪拌器速度以形成震盪混合。在 2-5 分鐘（目標 3 分鐘）內將歐巴代透明粉末加入容器中並混合至產生均勻之分散液（至少 1 個小時）。

然後，將壓製塗層片劑轉移到穿孔之塗層鍋中並以歐巴代彩色分散液進行薄膜塗層至取得 0.7% -1.5% 的目標重量。

升高加熱溫度並將片劑在目標排氣溫度 72°C 下固化約 30 分鐘，再冷卻之。

持續以歐巴代彩色分散液將片劑塗層至取得 3% 之目標重量（包括從先前塗層取得之重量）。

然後，以歐巴代透明分散液將片劑進行薄膜塗層至取得 5% 之最終目標重量。

這些經壓製塗層之 20 毫克、30 毫克、40 毫克、60 毫克、80 毫克、100 毫克、120 毫克片劑之溶出結果（隨著時間推移釋出之 % 活性劑）呈現於下列表 16 中。

表 16 經壓製塗層之 20, 40, 60, 80, 120 毫克 / 片劑之溶出結果 (SGF, n=12)

溶離時間 (h)	20 毫克 釋出之% 活性劑	40 毫克 釋出之% 活性劑	60 毫克 釋出之% 活性劑	80 毫克 釋出之% 活性劑	120 毫克 釋出之% 活性劑
1	4	4	4	5	4
2	7	7	7	7	7
4	13	13	13	13	14
6	21	21	21	21	22
8	31	32	32	31	32
10	42	43	44	43	45
12	53	55	55	55	57
14	62	65	66	65	68
16	71	74	75	74	77
18	79	82	83	83	86
20	87	91	92	91	93
22	95	99	98	98	99
24	99	102	102	101	101

實例 21

以實例 14-20 之氫可酮配方 (HYD) 在健康成年男性和女性受試者中進行隨機、開放標籤、單一劑量、5 種治療劑、4 階段交叉之不完全區組研究。本研究係由最多 5 種治療劑、4 階段交叉所組成。

該研究之 HYD 片劑強度或劑量為：

- 1×20 毫克 HYD 片劑
- 1×40 毫克 HYD 片劑
- 1×60 毫克 HYD 片劑
- 1×80 毫克 HYD 片劑
- 1×120 毫克 HYD 片劑

該治療劑係以單一劑量形式在禁食狀態下各自與 8 盎司 (240 毫升) 水一起口服。

由於這項研究係在健康受試者中進行，投服類鴉片拮抗劑納曲酮 (naltrexon) 鹽酸鹽以將與類鴉片相關之不良事件減至最少。

選擇受試者

篩選程序

在首次給藥前 28 天內進行之篩選訪視中對所有可能之受試者進行以下篩選程序：

- 知情同意。
- 選擇性藥物基因組學抽樣之知情同意。

- 選擇性毛髮取樣之知情同意。
- 體重、身高、身體質量指數（BMI）及人口統計數據。
- 納入/排除標準之評估。
- 醫療及用藥史，包括合併用藥。
- 坐約 5 分鐘後之生命體徵（收縮壓/舒張壓、脈搏速率、呼吸速率、口腔溫度）及 SpO₂。
- 站立約 2 分鐘後之其他生命體徵（收縮壓/舒張壓，脈搏速率）。
- 測量生命體徵之同時執行 HDYF?詢問。
- 例行體檢。
- 禁食至少 4 小時後進行臨床實驗室評估（包括生物化學、血液學及尿液分析）。
- 12 導程心電圖。QTcF 不超過 450 毫秒。
- 肝炎篩檢（包括 B 型肝炎表面抗原[HBsAg]、C 型肝炎抗體[抗-HCV]）。
- 酒精、可替寧（cotinine）及選定之藥物的濫用篩檢。
- 。
- 血清妊娠試驗，僅限女性受試者；血清卵泡刺激素（FSH），僅限停經後的女性。
- 血清妊娠試驗（僅限女性受試者）。
- 血清卵泡刺激素（FSH）測試（僅限停經後的女性）。
- 。

納入標準

符合下列條件之受試者納入此研究中。

- 提供書面知情同意。
- 18 歲至 50 歲之男性和女性可納入。
- 願意在研究期間吃所提供之食物。
- 體重在 50 至 100 公斤（110 至 220 磅）之範圍內且 BMI 為 18 至 34（公斤/米²）者可納入。
- 願意避免劇烈運動直到研究訪視結束。受試者將不會開始新的鍛練計劃，也不參與任何異常劇烈的體力消耗。
- 藉由病史、身體檢查、臨床實驗室數值、生命體徵及心電圖而確定身體健康且無重大異常之發現。
- 具生育潛力之女性必須使用適當且可靠之避孕方法（即，具額外之殺精泡沫或膠凍的屏障、子宮內裝置、荷爾蒙避孕）。停經後的女性必須已經停經後 ≥ 1 年且血清 FSH 升高。

排除標準

下列標準將可能之受試者排除在研究外。

- 懷孕（人類 β 絨毛膜促性腺激素測試陽性）或哺乳期之女性。
- 目前或最近（5 年以內）病史具有藥物或酒精濫用。
- 可能會干擾藥物吸收、分佈、代謝或排泄之病史或

任何目前狀況。

-在此研究中之研究藥物的初始劑量前 30 天內使用含類鴉片藥物。

-已知對氫可酮、納曲酮或相關化合物敏感之病史。

-不管病因之任何頻繁性噁心或嘔吐的病史。

-任何具後遺症之發作或頭部外傷的病史。

-在此研究中之研究藥物的初始劑量前 30 天內曾參與臨床藥物研究。

-在此研究中之研究藥物的初始劑量前 30 天內有任何重大疾病。

-在研究藥物之初始劑量前 7 天內使用任何藥物，包括甲狀腺激素療法（雌激素加上或不加上黃體激素之形式的荷爾蒙避孕及荷爾蒙替代療法是被允許的）、維生素、草藥和／或礦物質補充劑。

-任何個人或家族之 QTc 間期延長或心律病症。

-包括任一下列之異常心臟狀況：

- 篩檢時之 QTc 間期 ≥ 450 毫秒（使用 Fridericia 氏校正計算）。

- 治療期間之 QTc 間期 ≥ 480 毫秒（使用 Fridericia 氏校正計算）。

-拒絕在投服初始研究藥物前 10 小時及後 4 小時放棄食物及在每次限制期間完全放棄含咖啡因或黃嘌呤之飲料。

-拒絕在投服初始研究藥物（第 1 天）前 48 小時或直

至研究訪視結束前之任何時間放棄食入含酒精飲料。

-投服初始研究藥物前 30 天內或直至研究訪視結束前之任何時間接受血液或血液製品捐贈，但依本方案之需要接受捐贈者除外。

-投服初始研究藥物之 45 天內有吸煙歷史或使用尼古丁產品，或尿液可替寧試驗陽性。

-尿液藥物篩檢或酒精篩檢結果陽性。

-HBsAg、抗-HCV 結果陽性。

-納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗陽性。

-出現吉爾伯特（Gilbert's）症候群，或任何已知之肝膽異常。

-研究者因排除標準中未明確陳述之原因而認為該受試者不合適。

將符合全部納入標準且無任何排除標準之受試者隨機分配在研究中。

每位受試者篩檢時均被分配一個獨特編號。分配給受試者之編號為升序且沒有數字被省略。在所有研究文件上均使用受試者之編號。

報到程序

僅在第 1 階段之第 1 天准許受試者進入研究單位並接受納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗。受試者之測試結果必須為陰性才能繼續留在研究中。在納洛酮鹽酸鹽挑戰試驗之前和之後測量生命體徵和 SpO_2 。

亦在各階段報到時對所有受試者執行下列程序：

- 驗證納入/排除標準，包括驗證願意遵守咖啡因及黃嘌呤的限制標準。

- 生命體徵（坐下約 5 分鐘後）及 SpO_2 。

- 在測量生命體徵之同時執行 HDYF（你感覺如何？）詢問。

- 在測量生命體徵及 SpO_2 後收集臨床實驗室之評估（僅在第 1 階段之第 -1 天），包括生化（禁食至少 4 小時）、血液和尿液分析。

- 篩檢酒精（經由尿液或血液中酒精或酒精含量測定器測試）、可替寧及選定藥物（經由尿液測試）之濫用。

- 尿液妊娠試驗（對所有女性受試者）。

- 監測和記錄合併用藥。

- 監測和記錄 AE。

在所有繼續參與研究之受試者方面，藥物（包括酒精和可替寧）篩檢的結果必須在給藥前取得且為陰性。此外，在報到和整個研究期間在適當來源的文件中驗證持續遵守合併用藥及其他限制

治療期程序

預先決定每一次迭代所欲研究之治療劑。在一次迭代中，當數據可用時，中斷在同群間之治療。重複進行其餘之治療來取代中斷之治療。

- 在第一階段中之第 1 個劑量前，將受試者被隨機分

配一個治療順序。

-受試者在投服研究藥物之劑量前-12 小時服用納曲酮鹽酸鹽片劑（50 毫克）與 240 毫升水。

-受試者在禁食一整夜 10 小時後，投服研究藥物與 240 毫升水。給藥後受試者持續禁食 4 小時。

- 受試者接受他們的研究藥物劑量時為站立之姿勢或為直立的坐姿。

- 非給藥研究日不需要禁食。

-受試者在相對於各研究藥物給藥之 -12、0、12、24 及 36 小時接受納曲酮鹽酸鹽 50 毫克片劑與 240 毫升水。

-在接受 60 毫克或更高劑量之氫可酮的受試者方面，在開始給藥前持續監測 SpO₂ 並持續監測至給藥後 24 小時。

-在各階段之給藥前及給藥後 1、2.5、4、6、8、12、24、36、48 及 72 小時取得生命體徵（坐下約 5 分鐘後）和 SpO₂。

-在測量生命體徵之同時進行 HDYF（你感覺怎麼樣？）詢問。

-在給藥前及給藥後約 12、24 及 48 小時為每個受試者進行 12 導程心電圖。

-在各階段之給藥前及給藥後 0.5、1、2.5、4、6、8、10、12、14、16、18、24、36、48 及 72 小時取得每個受試者之血液樣本以測定氫可酮血漿濃度。

-受試者從給藥前一天報到進入單位後即被限制在該

單位直到完成其 72 小時程序時。

- 在研究過程中，記錄 AE 及伴隨用藥。

此外，受試者被告知立即向研究人員報告任何/所有嘔吐情節是非常重要的且此信息對試驗之正確實行及結果至關重要。受試者被告知他們不會因報告嘔吐的情況而被以任何方式處罰。研究人員奉命仔細記錄任何/所有嘔吐情況。

研究完成程序

在研究結束（研究完成），受試者接受他們最後之研究藥物劑量後 7 至 10 天或提早退出研究時，在研究地點對所有受試者進行下列程序。

- 伴隨用藥評估。
- 生命體徵（坐下約 5 分鐘後）和 SpO_2 。
- 在測量生命體徵之同時進行 HDYF（你感覺怎麼樣？）詢問。
- 身體檢查。
- 12 導程心電圖。
- 臨床實驗室評估（包括生物化學[禁食至少 4 個小時]、血液學及尿液分析）。
- AE 評估。
- 血清妊娠試驗（僅女性）。

圖式結果列於下列第 7 圖和表 17 中：

表 17 圖式血漿氫可酮藥物動力學參數之摘要

參數 (單位)	統計	HYD 20 毫克 (N=29)	HYD 40 毫克 (N=30)	HYD 60 毫克 (N=28)	HYD 80 毫克 (N=30)	HYD 120 毫克 (N=29)
AUC _t (毫微克*小時/ 毫升)	平均值	281	618	1004	1298	1759
	SD	127	255	292	373	671
	最小值	30	85	580	559	303
	最大值	591	1200	1724	2501	3324
AUC _{inf} (毫微克*小時/ 毫升)	平均值	284	622	1009	1304	1768
	SD	128	256	294	375	674
	最小值	31	86	583	564	305
	最大值	595	1213	1742	2514	3347
C _{max} (毫微克/毫升)	平均值	15	34	54	69	110
	SD	5.5	12	15	17	44
	最小值	3.5	7.6	33	40	28
	最大值	26	54	83	109	199
T _{max} (小時)	平均值	15	16	16	15	15
	SD	4.5	4.5	4.7	2.6	4.4
	最小值	6	6	10	10	6
	中位數	16	16	14	16	14
	最大值	24	24	30	24	30

本發明並不侷限於實例中所揭露之特定體系的範圍中，這些特定體系僅用於說明本發明之幾個面向且功能上相當之任何體系係在本發明之範圍內。事實上，除了本文所顯示和描述者外，熟習本技藝之人士將清楚明明本發明之各種修改且這些修改係在所附之申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

第 1 圖 爲 描 繪 實 例 1-4 之 組 成 物 的 溶 出 作 用 之 圖 形 。

第 2 圖 爲 描 繪 實 例 5 及 6 之 組 成 物 的 溶 出 作 用 之 圖 形

。

第 3 圖 爲 描 繪 實 例 7-12 之 組 成 物 的 溶 出 作 用 之 圖 形

。

第 4 圖 爲 描 繪 實 例 13 之 迭 代 1 的 平 均 血 漿 濃 度 時 間
曲 線 之 圖 形 。

第 5 圖 爲 描 繪 實 例 13 之 迭 代 2 的 平 均 血 漿 濃 度 時 間
曲 線 之 圖 形 。

第 6 圖 爲 描 繪 實 例 13 之 迭 代 3 的 平 均 血 漿 濃 度 時 間
曲 線 之 圖 形 。

第 7 圖 爲 描 繪 實 例 14-20 之 組 成 物 的 血 漿 濃 度 之 圖 形

。

七、申請專利範圍：

1. 一種固態控釋劑量型，其包含：

核心，其包含分散在第一控釋基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥，而該第一控釋基質材料包含平均分子量為約 300,000 至約 10,000,000 的聚環氧乙烷；及

外殼，其包封該核心且包含分散在第二控釋基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥，而該第二控釋基質材料包含平均分子量為約 1,000,000 至約 10,000,000 之聚環氧乙烷；及

其中該核心對外殼之重量比為約 1:1.2 至約 1:5；

其中在 USP（美國藥典）裝置 1（籃法）中，在 37℃、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間從該劑量型釋出的類鴉片鎮痛藥之量與經過的時間成比例地在 20% 以內，及其中該類鴉片鎮痛藥在 12 小時之釋出量為約 40% 至約 70%。

2. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該核心為壓製片劑。

3. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該外殼為壓製塗層。

4. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之聚環氧乙烷的黏度較在第一控釋基質材料中之聚環氧乙烷高。

5. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中

該第一控釋基質材料包含平均分子量為約 500,000 至約 1,000,000 之聚環氧乙烷。

6. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料包含平均分子量為約 6,000,000 至約 8,000,000 之聚環氧乙烷。

7. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之聚環氧乙烷的平均分子量為約 4,000,000 至約 10,000,000，且在第一控釋基質材料中之聚環氧乙烷的平均分子量為約 300,000 至約 3,000,000。

8. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之聚環氧乙烷的平均分子量為約 6,000,000 至約 8,000,000，且在第一控釋基質材料中之聚環氧乙烷的平均分子量為約 500,000 至約 1,000,000。

9. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第一控釋基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧乙烷的重量比為約 1:0.5 至約 1:100。

10. 如申請專利範圍第 9 項之固態控釋劑量型，其中該第一控釋基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧乙烷的重量比為約 1:1 至約 1:10。

11. 如申請專利範圍第 10 項之固態控釋劑量型，其中該第一控釋基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧乙烷的重量比為約 1:1.5 至約 1:4。

12. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧

乙烷的重量比為約 1:2 至約 1:200。

13. 如申請專利範圍第 9 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧乙烷的重量比為約 1:5 至約 1:50。

14. 如申請專利範圍第 13 項之固態控釋劑量型，其中該第二控釋基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥對聚環氧乙烷的重量比為約 1:12 至約 1:25。

15. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第一部分中之類鴉片鎮痛藥與第二部分中之類鴉片鎮痛藥相同。

16. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該第一部分中之類鴉片鎮痛藥與第二部分中之類鴉片鎮痛藥不同。

17. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該核心中之類鴉片鎮痛藥對外殼中之類鴉片鎮痛藥的比例為約 1:1 至約 10:1。

18. 如申請專利範圍第 17 項之固態控釋劑量型，其中該核心中之類鴉片鎮痛藥對外殼中之類鴉片鎮痛藥的比例為約 2:1 至約 8:1。

19. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該核心中之類鴉片鎮痛藥對外殼中之類鴉片鎮痛藥的比例為約 2:1 至約 5:1。

20. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥係選自下列群組：阿芬太尼

(alfentanil) 、 丙 烯 普 魯 汀 (allylprodine) 、 阿 法 羅 定
(alphaprodine) 、 胺 苳 哌 替 啶 (anileridine) 、 苳 嗎 啡
(benzylmorphine) 、 苯 腓 米 特 (bezitramide) 、 丁 丙 諾
啡 (buprenorphine) 、 布 托 啡 諾 (butorphanol) 、 氯 尼 他
秦 (clonitazene) 、 可 待 因 (codeine) 、 氫 可 酮 脫 氧 嗎 啡
(desomorphine) 、 右 旋 嗎 醯 胺 (dextromoramide) 、 地
佐 辛 (dezocine) 、 地 恩 丙 胺 (diampromide) 、 地 恩 嗎 啡
酮 (diamorphine) 、 氫 可 酮 可 待 因 (dihydrocodeine) 、
氫 可 酮 嗎 啡 (dihydromorphine) 、 地 美 沙 多
(dimenoxadol) 、 美 沙 醇 (dimepheptanol) 、 二 甲 噻 丁
(dimethylthiambutene) 、 嗎 苯 丁 酯 (dioxaphetyl
butyrate) 、 地 匹 哌 酮 (dipipanone) 、 依 他 佐 辛
(eptazocine) 、 乙 庚 嗪 (ethoheptazine) 、 乙 甲 噻 丁
(ethylmethylthiambutene) 、 乙 基 嗎 啡
(ethylmorphine) 、 依 托 尼 秦 (etonitazene) 、 埃 托 啡
(etorphine) 、 氫 可 酮 埃 托 啡 (dihydroetorphine) 、 芬 太
尼 (fentanyl) 及 衍 生 物 、 氫 可 酮 (hydrocodone) 、 氫 嗎
啡 酮 (hydromorphone) 、 羥 哌 替 啶
(hydroxypethidine) 、 異 美 沙 酮 (isomethadone) 、 凱 托
米 酮 (ketobemidone) 、 羥 甲 左 嗎 喃 (levorphanol) 、 左
芬 嗎 烷 (levophenacylmorphane) 、 洛 芬 太 尼
(lofentanil) 、 哌 替 啶 (meperidine) 、 美 普 他 酚
(meptazinol) 、 美 他 佐 辛 (metazocine) 、 美 沙 酮
(methadone) 、 麥 托 朋 (metopon) 、 嗎 啡

(morphine) 、 麥 羅 啡 (myrophine) 、 罌 粟 鹼 (narceine) 、 菸 鹼 鹽 嗎 啡 (nicomorphine) 、 (norlevorphanol) 、 去 甲 美 沙 酮 (normethadone) 、 納 洛 芬 (nalorphine) 、 納 布 芬 (nalbuphene) 、 去 甲 嗎 啡 (normorphine) 、 諾 匹 哌 酮 (norpipanone) 、 鴉 片 (opium) 、 羥 考 酮 (oxycodone) 、 羥 嗎 啡 酮 (oxymorphone) 、 類 鴉 片 全 鹼 (papaveretum) 、 噴 他 佐 辛 (pentazocine) 、 非 那 多 栓 (phenadoxone) 、 非 諾 嗎 烷 (phenomorphan) 、 苯 唑 星 (phenazocine) 、 苯 哌 利 定 (phenoperidine) 、 去 痛 定 (piminodine) 、 哌 肫 米 特 (piritramide) 、 普 非 他 嗪 (propheptazine) 、 二 甲 哌 替 啶 (promedol) 、 異 丙 哌 替 啶 (properidine) 、 丙 氧 芬 (propoxyphene) 、 舒 芬 太 尼 (sufentanil) 、 (tilidine) 、 曲 馬 多 (tramadol) 、 彼 等 之 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 彼 等 之 水 合 物 、 彼 等 之 溶 劑 化 物 、 及 彼 等 之 混 合 物 。

21. 如 申 請 專 利 範 圍 第 20 項 之 固 態 控 釋 劑 量 型 ， 其 中 該 類 鴉 片 鎮 痛 藥 係 選 自 如 下 群 組 ： 可 待 因 (codeine) 、 氫 可 酮 (hydrocodone) 、 氫 嗎 啡 酮 (hydromorphone) 、 嗎 啡 (morphine) 、 羥 考 酮 (oxycodone) 、 羥 嗎 啡 酮 (oxymorphone) 、 曲 馬 多 (tramadol) 、 彼 等 之 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 彼 等 之 水 合 物 、 彼 等 之 溶 劑 化 物 、 及 彼 等 之 混 合 物 。

22. 如 申 請 專 利 範 圍 第 21 項 之 固 態 控 釋 劑 量 型 ， 其

中該類鴉片鎮痛藥係選自如下群組：氫可酮（hydrocodone）、其藥學上可接受之鹽、其水合物、其溶劑化物、及彼等之混合物。

23. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥為二酒石酸氫可酮（hydrocodone bitartrate）。

24. 如申請專利範圍第 23 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型中之二酒石酸氫可酮（hydrocodone bitartrate）之總量為約 0.5 毫克至約 1250 毫克。

25. 如申請專利範圍第 23 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型中之二酒石酸氫可酮（hydrocodone bitartrate）之總量為約 2 毫克至約 200 毫克。

26. 如申請專利範圍第 23 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型中之二酒石酸氫可酮（hydrocodone bitartrate）之總量為約 16 毫克至約 120 毫克。

27. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 24 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 10% 以內。

28. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 24 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 5% 以內。

29. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 20% 以內。

30. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 12 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 20% 以內。

31. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 24 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 20% 以內。

32. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 20% 以內。

33. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 10% 以內。

34. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 12 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 10% 以內。

35. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 24 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 10% 以內。

36. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 10% 以內。

37. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 5% 以內。

38. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 8 至 12 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 5% 以內。

39. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 24 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 5% 以內。

40. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中在 12 至 18 小時之間類鴉片鎮痛藥之釋出量與經過的時間成比例地在 5% 以內。

41. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 2 小時之釋出量少於約 25%。

42. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 4 小時之釋出量為約 10% 至約 30%。

43. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 8 小時之釋出量為約 20% 至約 60%。

44. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 12 小時之釋出量為約 40% 至約 90%。

45. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 18 小時之釋出量大於約 70%。

46. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 2 小時之釋出量少於約 20%。

47. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 4 小時之釋出量為約 10% 至約 20%。

48. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中

該類鴉片鎮痛藥在 8 小時之釋出量為約 20% 至約 40%。

49. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 12 小時之釋出量為約 40% 至約 65%。

50. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 18 小時之釋出量大於約 80%。

51. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 2 小時之釋出量少於約 15%。

52. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 4 小時之釋出量為約 20% 至約 30%。

53. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 8 小時之釋出量為約 45% 至約 60%。

54. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該類鴉片鎮痛藥在 18 小時之釋出量大於約 90%。

55. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化至少 1 分鐘。

56. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化至少 5 分鐘。

57. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化至少 15 分鐘。

58. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化約 1

分鐘至約 48 小時。

59. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化約 5 分鐘至約 24 小時。

60. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少為聚環氧乙烷之軟化點溫度下固化約 15 分鐘至約 1 小時。

61. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 60℃ 之溫度下固化。

62. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 65℃ 之溫度下固化。

63. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 70℃ 之溫度下固化。

64. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 75℃ 之溫度下固化。

65. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 72℃ 之溫度下固化。

66. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 60℃ 至約 90℃ 之溫度下固化。

67. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 65℃ 至約 85℃ 之溫度下固化。

68. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控

釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 70℃ 至約 80℃ 之溫度下固化。

69. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 75℃ 至約 80℃ 之溫度下固化。

70. 如申請專利範圍第 55 至 60 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該劑量型係在至少約 70℃ 至約 75℃ 之溫度下固化。

71. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該核心和外殼為視覺上不可區別的。

72. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該核心和外殼之 CIE L * A * B * 值係在彼此之 10% 內。

73. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 60%。

74. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過被壓平前之劑量型厚度的約 50%。

75. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過被壓平前之劑量型厚度的約 40%。

76. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過被壓平前之劑量型厚度的約 30%。

77. 如申請專利範圍第 1 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過被壓平前之劑量型厚度的約 20%。

78. 如申請專利範圍第 73 至 77 項中任一項之固態控釋劑量型，其中在 USP 裝置 1（籃法）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之類鴉片鎮痛藥的量與從未壓平之劑量型所釋出之類鴉片鎮痛藥的量相比偏離不超過約 20% 點，該溶離試驗係在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中進行。

79. 如申請專利範圍第 73 至 77 項中任一項之固態控釋劑量型，其中在 USP 裝置 1（籃法）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之類鴉片鎮痛藥的量與從未壓平之劑量型所釋出之類鴉片鎮痛藥的量相比偏離不超過約 15% 點，該溶離試驗係在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中進行。

80. 如申請專利範圍第 73 至 77 項中任一項之固態控釋劑量型，其中在 USP 裝置 1（籃法）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之類鴉片鎮痛藥的量與從未壓平之劑量型所釋出之類鴉片鎮痛藥的量相比偏離不超過約 10% 點，該溶離試驗係在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中進行。

81. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供之氫可酮（hydrocodone）的 C_{24}/C_{max} 比為約 0.55 至約 1.0。

82. 如申請專利範圍第 81 項之固態控釋劑量型，其中該 C_{24}/C_{max} 比為約 0.55 至約 0.85。

83. 如申請專利範圍第 81 項之固態控釋劑量型，其中該 C_{24}/C_{max} 比為約 0.55 至約 0.75。

84. 如申請專利範圍第 81 項之固態控釋劑量型，其中該 C_{24}/C_{max} 比為約 0.60 至約 0.70。

85. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供之氫可酮（hydrocodone）的 T_{max} （小時）為約 4 至約 20 小時。

86. 如申請專利範圍第 85 項之固態控釋劑量型，其中該 T_{max} （小時）為約 6 至約 12 小時。

87. 如申請專利範圍第 85 項之固態控釋劑量型，其中該 T_{max} （小時）為約 8 至約 10 小時。

88. 如申請專利範圍第 85 項之固態控釋劑量型，其中該 T_{max} （小時）為約 4 至約 10 小時。

89. 如申請專利範圍第 85 項之固態控釋劑量型，其中該 T_{max} （小時）為約 8 至約 14 小時。

90. 如申請專利範圍第 85 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型在投服後之 T_{max} （小時）為約 14 至約 20 小時。

91. 如申請專利範圍第 81 至 90 項中任一項之固態控

釋劑量型，其中該投服係第一次投服予健康個體。

92. 如申請專利範圍第 81 至 90 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該投服係第一次投服予健康個體群。

93. 如申請專利範圍第 81 至 90 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該投服為對健康個體穩態投服。

94. 如申請專利範圍第 81 至 90 項中任一項之固態控釋劑量型，其中該投服為對健康個體群穩態投服。

95. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其含有約 20 毫克之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽。

96. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其含有約 120 毫克之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽。

97. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後，每 20 毫克包含在劑量型中之氫可酮（hydrocodone）提供約 250 至 400 之平均 AUC（毫微克 * 小時 / 毫升）。

98. 如申請專利範圍第 95 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 250 至約 400、約 275 至約 350、約 300 至約 330、或約 280 至約 320 之平均 AUC（毫微克 * 小時 / 毫升）。

99. 如申請專利範圍第 96 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 1500 至約 2400、約 1700 至約 2200、約 1800 至約 2100、或約 1900 至約 2100 之平均 AUC（毫微

克 * 小時 / 毫升) 。

100. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後，每 20 毫克包含在劑量型中之氫可酮 (hydrocodone) 提供約 10 至約 30 之平均 C_{max} (毫微克 / 毫升) 。

101. 如申請專利範圍第 95 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 10 至約 30、約 12 至約 25、約 14 至約 18、或約 12 至約 17 之平均 C_{max} (毫微克 / 毫升) 。

102. 如申請專利範圍第 96 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 60 至約 180、約 100 至約 160、約 110 至約 150、或約 100 至約 140 之平均 C_{max} (毫微克 / 毫升) 。

103. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 10 至約 20、約 12 至約 18、約 13 至約 17、或約 14 至約 16 之平均 T_{max} (小時) 。

104. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 5 至約 10、約 6 至約 9、約 7 或約 8 之平均 $T_{1/2}$ (小時) 。

105. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其在投服後提供約 0.01 至約 0.2、約 0.1 至約 0.18、約 0.3 至約 0.17、或約 0.06 至約 0.15 之平均 T_{lag} (小時) 。

106. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中該平均 C_{24}/C_{max} 比為約 0.2 至約 0.8、約 0.3 至約 0.7、或約 0.4 至約 0.6 。

107. 如申請專利範圍第 97 至 106 項中任一項之固態

控釋劑量型，其中該投服係在禁食狀態。

108. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中在餵食狀態投服後之平均 AUC（毫微克*小時/毫升）高於在禁食狀態投服後之平均 AUC（毫微克*小時/毫升），但高出的量低於 20%、低於 16%、或低於 12%。

109. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中在餵食狀態投服後之平均 C_{max} （毫微克/毫升）高於在禁食狀態投服後之 C_{max} ，但高出的量低於 80%、低於 70%、或低於 60%。

110. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中在餵食狀態投服後之平均 T_{max} （小時）係在禁食狀態投服後之 T_{max} （小時）的 25% 之內、20% 之內、或 15% 之內。

111. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中在餵食狀態投服後之平均 $T_{1/2}$ （小時）係在禁食狀態投服後之 $T_{1/2}$ （小時）的 8% 之內、5% 之內、或 2% 之內。

112. 如申請專利範圍第 22 項之固態控釋劑量型，其中在餵食狀態投藥後之平均 T_{lag} （小時）高於在禁食狀態投藥後之 T_{lag} ，但高出的量低於 150%、低於 125%、或低於 100%。

113. 一種固態控釋劑量型，其包含：

核心，其包含分散在第一控釋基質材料中的第一部分類鴉片鎮痛藥，而該第一控釋基質材料包含平均分子量為約 300,000 至約 10,000,000 的聚環氧乙烷；及

外殼，其包封該核心且包含分散在第二控釋基質材料中的第二部分類鴉片鎮痛藥，而該第二控釋基質材料包含平均分子量為約 1,000,000 至約 10,000,000 之聚環氧乙烷；及

其中該核心對外殼之重量比為約 1:1.2 至約 1:5。

114. 一種固態控釋劑量型，其包含：

經壓製核心，其包含分散在第一控釋基質材料中的第一部分類鴉片鎮痛藥，而該第一控釋基質材料包含平均分子量為約 300,000 至約 10,000,000 的聚環氧乙烷；及

壓製塗層，其包封該核心且包含分散在第二控釋基質材料中的第二部分類鴉片鎮痛藥，而該第二控釋基質材料包含平均分子量為約 1,000,000 至約 10,000,000 之聚環氧乙烷；及

其中該核心對外殼之重量比為約 1:1.2 至約 1:5。

115. 一種固態控釋劑量型，其包含：

核心，其包含分散在第一控釋基質材料中之第一部分類鴉片鎮痛藥，而該第一控釋基質材料包含平均分子量為約 300,000 至約 10,000,000 的聚環氧乙烷；及

外殼，其包封該核心且包含分散在第二控釋基質材料中之第二部分類鴉片鎮痛藥，而該第二控釋基質材料包含平均分子量為約 1,000,000 至約 10,000,000 之聚環氧乙烷；及

其中該核心對外殼之重量比為約 1:1.2 至約 1:5；

其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37℃，100 rpm

下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量係少於約 25%；

在 4 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 10% 至約 30%；

在 8 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 20% 至約 60%；

在 12 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量為約 40% 至約 90%；及

在 18 小時內從該劑量型釋出之類鴉片鎮痛藥的量超過約 70%。

116. 一種固態控釋劑量型，其包含：

治療上有效量之氫可酮（hydrocodone）或其藥學上可接受之鹽，以及控釋賦形劑；

其中在 USP 裝置 1（籃法）中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液（SGF）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間從該劑量型釋出的氫可酮（hydrocodone）或其鹽之量與經過的時間成比例地在 20% 以內，及其中該類鴉片鎮痛藥在 12 小時之釋放量為約 40% 至約 70%；且

該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20%；且

在 USP 裝置 1（籃法）中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮

(hydrocodone) 或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽之量相比偏離不超過約 20 % 點，該溶離試驗係在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中進行。

117. 一種固態控釋劑量型，其包含：

治療上有效量之氫可酮 (hydrocodone) 或其藥學上可接受之鹽，以及控釋賦形劑；

其中在 USP 裝置 1 (籃法) 中，在 37℃，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中藉由活體外溶離試驗測量時，在 2 小時內從該劑量型釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽的量係少於約 25 % ；

在 4 小時內從該劑量型釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽的量為約 10 % 至約 30 % ；

在 8 小時內從該劑量型釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽的量為約 20 % 至約 60 % ；

在 12 小時內從該劑量型釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽的量為約 40 % 至約 90 % ；且

在 18 小時內從該劑量型釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽的量超過約 70 % ；且

該劑量型可在不破裂下被壓平，其中該劑量型在壓平後之厚度不超過壓平前之劑量型厚度的約 20 % ；及

在 USP 裝置 1 (籃法) 中藉由活體外溶離試驗測量時，在 0.5 小時從壓平後之劑量型中釋出之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽之量與從未壓平之劑量型所釋出

之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽之量相比偏離不超過約 20% 點，該溶離試驗係在 37°C，100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中進行。

118. 一種固態控釋劑量型，其包含：

分散在控釋賦形劑中之治療上有效量之氫可酮 (hydrocodone) 或其藥學上可接受之鹽；其中該劑量型之內部 60% 含有至少 80% 之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽；

其中在 USP 裝置 1 (籃法) 中，在 37°C、100 rpm 下，於 900 毫升不含酶之模擬胃液 (SGF) 中藉由活體外溶離試驗測量時，在 8 至 24 小時之間從該劑量型釋出的氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽之量與經過的時間成比例地在 20% 以內，及其中該類鴉片鎮痛藥在 12 小時之釋放量為約 40% 至約 70%。

119. 如申請專利範圍第 118 項之固態控釋劑量型，其中該劑量型之內部 50% 含有至少 80% 之氫可酮 (hydrocodone) 或其鹽。

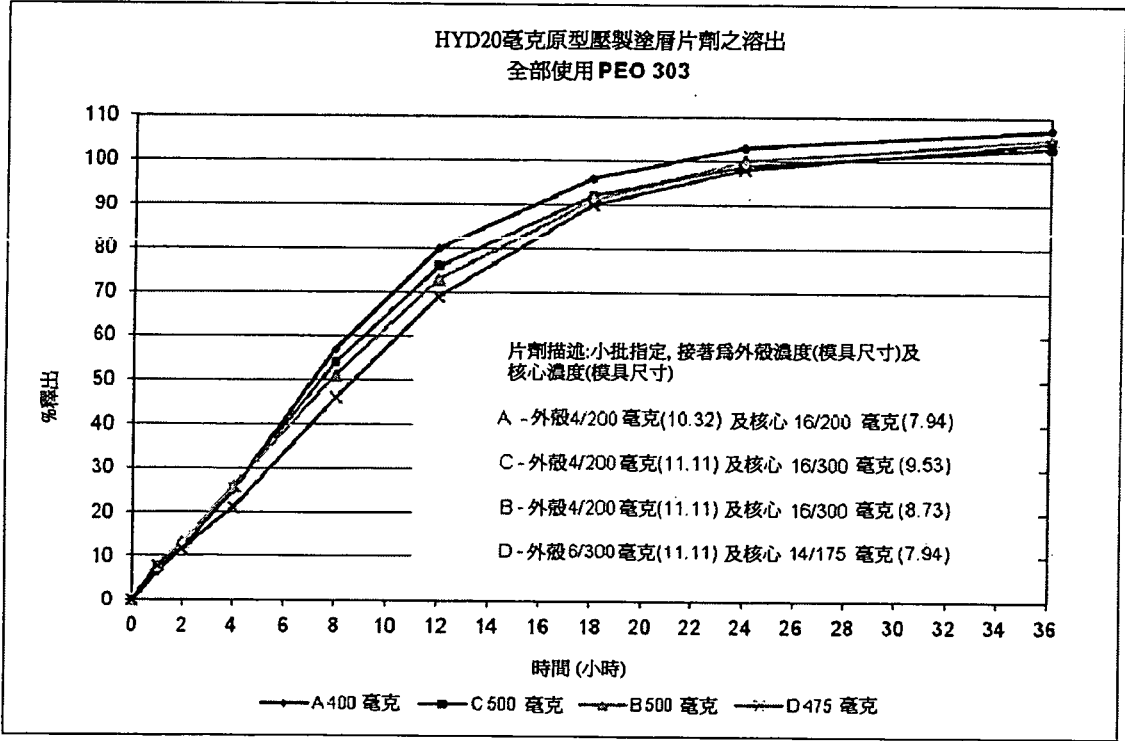
120. 一種如申請專利範圍第 1 至 119 項中任一項之固態控釋劑量型的用途，其係用於製造供治療需要的個體之疼痛的藥物。

121. 一種製備如申請專利範圍第 114 項之固態控釋劑量型之方法，其包含下列步驟：

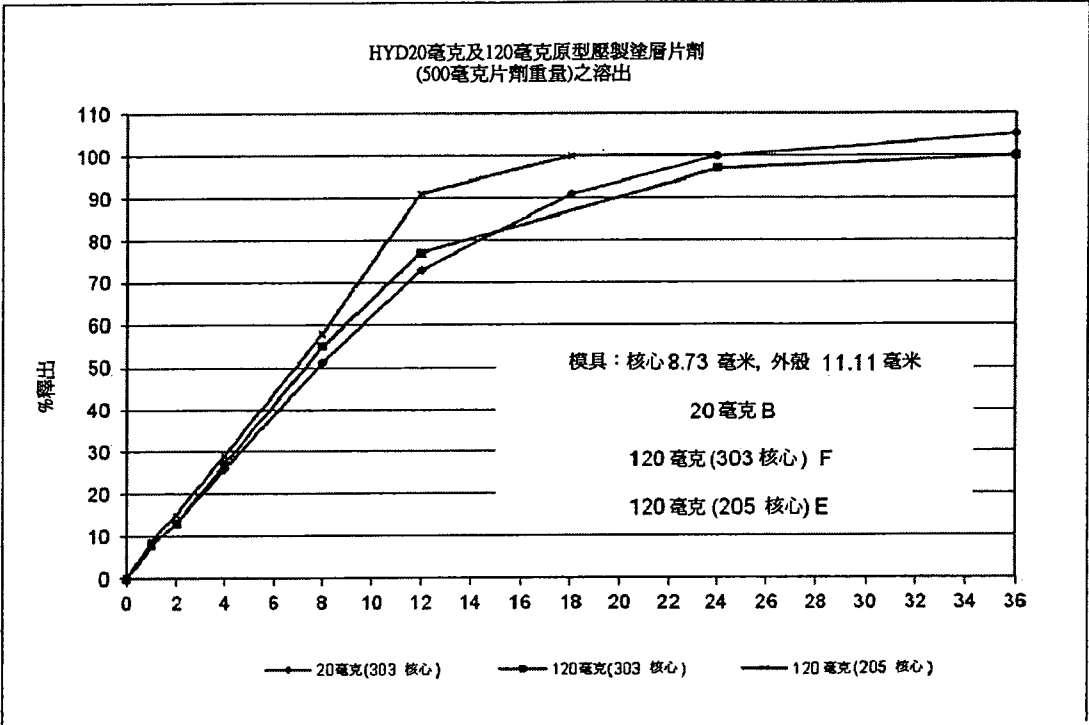
- i. 將第一部分類鴉片鎮痛藥分散在包含聚環氧乙烷之第一控釋基質材料中以得到核心摻合物，

- ii. 以壓片機壓製步驟 i 的核心摻合物以得到包含有分散在包含聚環氧乙烷之第一控釋基質材料中的第一部分類鴉片鎮痛藥之經壓製核心，
- iii. 將第二部分類鴉片鎮痛藥分散在包含聚環氧乙烷之第二控釋基質材料中以得到外殼摻合物，及
- iv. 將步驟 iii 的外殼摻合物壓製塗覆在步驟 ii 的經壓製核心上以包封該核心。

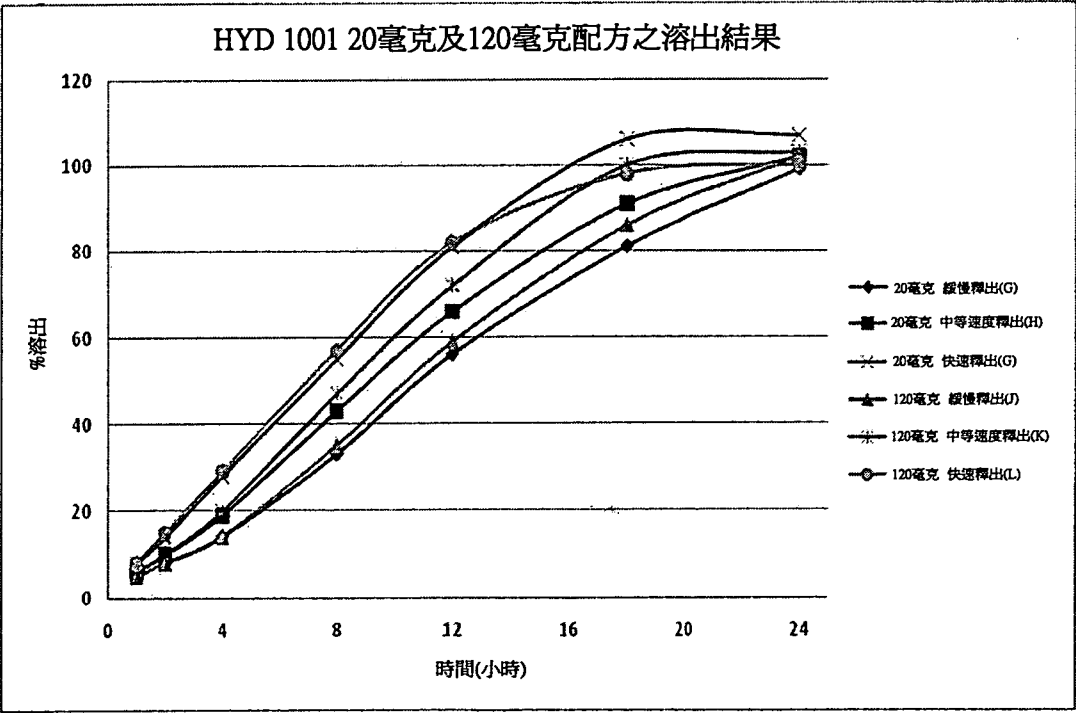
第1圖



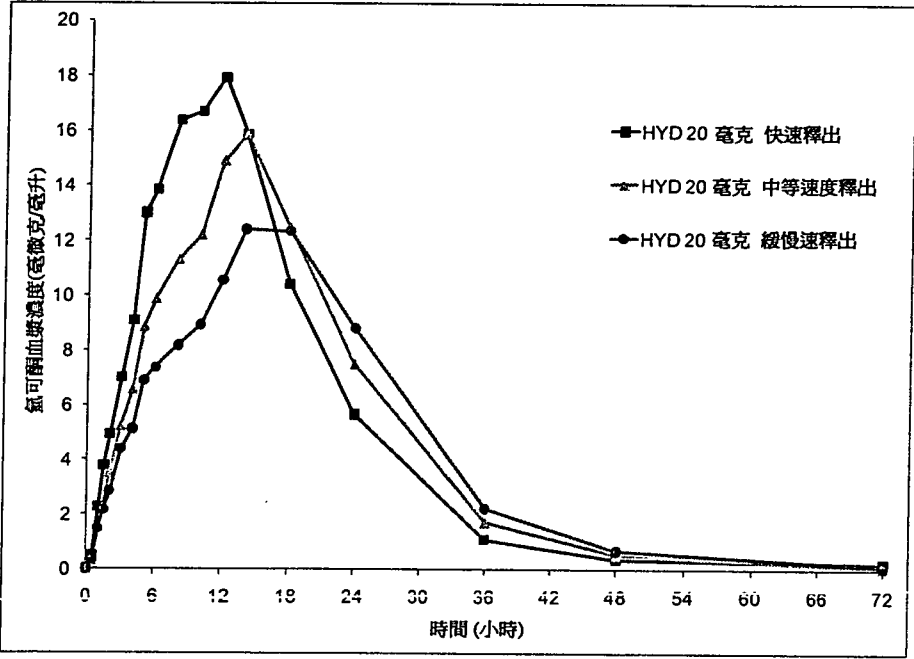
第2圖



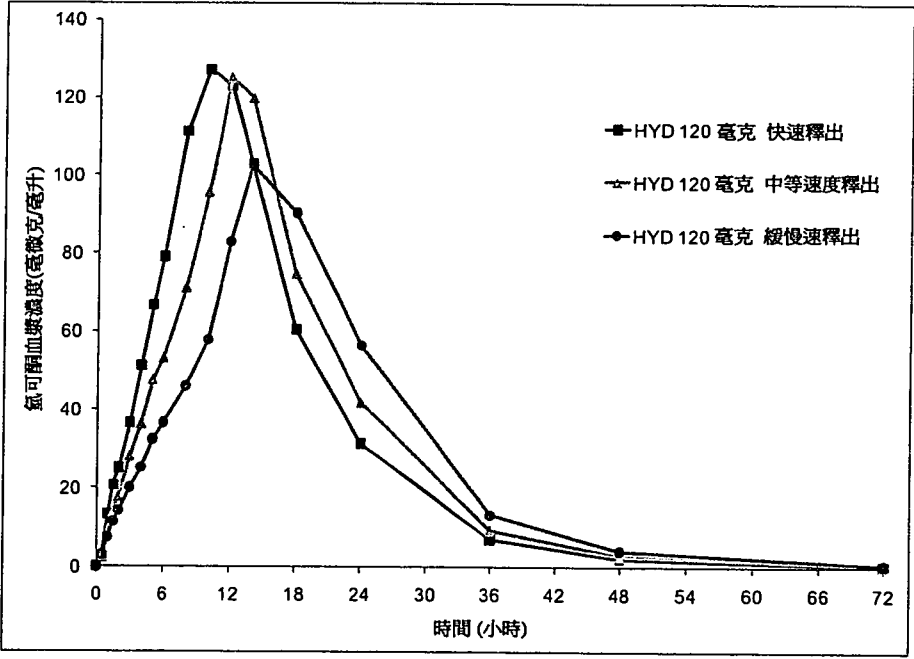
第3圖



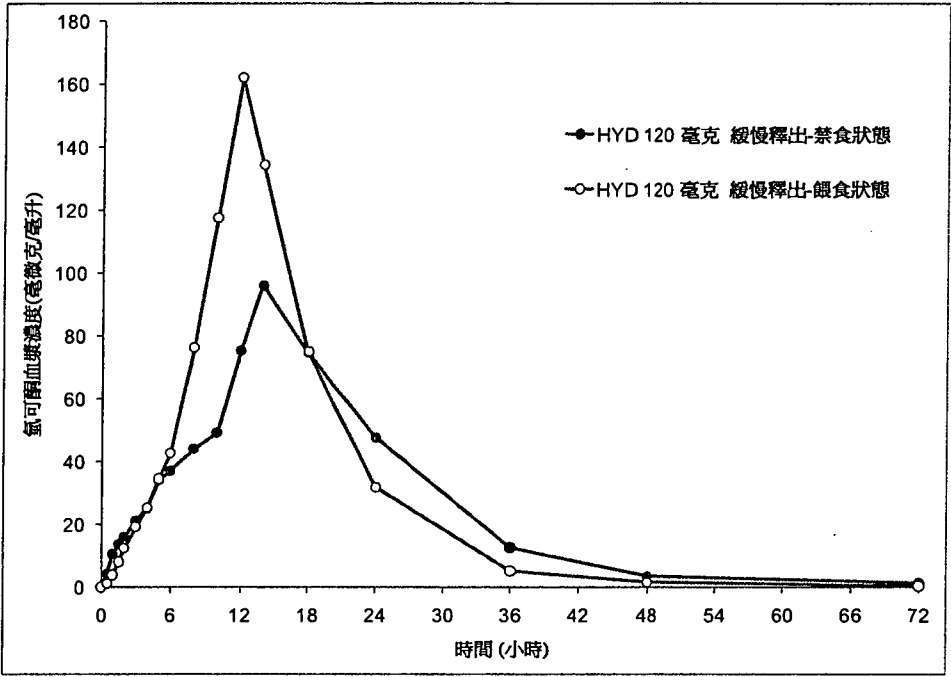
第4圖



第5圖



第6圖



第7圖

